

**SYNNYNNÄINEN PITKÄ QT -OIREYHTYMÄ:
VALTAMUTAATIOIDEN VAIKUTUS KLIINISEEN
TAUDINKUVAAN**

Piritta Tervahartiala

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Tampereen yliopisto

Lääketieteen yksikkö

Tammikuu 2015

Tampereen yliopisto

Lääketieteen yksikkö

TERVAHARTIALA PIRITTA: SYNNYNNÄINEN PITKÄ QT –OIREYHTYMÄ:
VALTAMUTAATIOIDEN VAIKUTUS KLIINISEEN TAUDINKUVAAN

Kirjallinen työ, 39 s.

Ohjaaja: Professori Katriina Aalto-Setälä.

Tammikuu 2015

Avainsanat: genotyyppi, kääntyvien kärkien kammiotakykardia, LQTS, QTc, rasituskoe, synkopee, T-aalto, U-aalto

Pitkä QT -oireyhtymä (LQTS) on perinnöllinen sairaus, joka ilmenee EKG:ssa pidentyneenä QT-aikana ja voi oireilla tajuttomuuskohtauksina tai sydämenpysähdyksenä. Suomalaisen tautiperinnön erityispiirre ovat pitkä QT -oireyhtymän valtamutaatiot. LQT1-alamuodossa valtamutaatioita tunnetaan kaksi, G589D (LQT1-FinA) ja IVS7-2A/G (LQT1-FinB) ja LQT2-alamuodossa kaksi, L522S (LQT2-FinA) ja R176W (LQT2-FinB). Tässä omassa tutkimuksessani tutkin valtamutaatioiden vaikutusta kliiniseen taudinkuvaan.

Tutkimusaineistoksi valikoitui 75 TAYS:n Sydänsairaalan potilasta, joille on tehty LQTS-geenitesti. Lepo-EKG:sta mitattiin QT-aika ja laskettiin QTc-aika. Sairauskertomuksista kerättiin tiedot rasituskokeesta, oire- sekä sukuanamneesista.

LQT1-FinA:n ja LQT1-FinB:n kantajien QTc:n keskiarvojen välillä ei ollut tilastollisesti merkittävää eroa. LQT2-FinA:n kantajien QTc:n keskiarvo oli tilastollisesti merkittävästi pienempi kuin LQT2-FinB:n kantajien. LQT2-FinA:n kantajien QTc:n keskiarvo oli viitealueella ja LQT2-FinB:n kantajien keskiarvo poikkesi vain hieman ylärajasta. Tajuttomuuskohtauksia oli LQT1-alamuodossa enemmän FinA:n kuin FinB:n kantajilla.

Tämän oman tutkimukseni perusteella vaikuttaa siltä, että kliininen taudinkuva on osin erilainen eri valtamutaatioiden aiheuttamissa taudeissa. Pienien ryhmäkokojen vuoksi pelkästään näiden omien tuloksieni perusteella ei kuitenkaan voi tehdä yleistyksiä.

SISÄLLYS

1 JOHDANTO.....	5
1.1 Yleiset piirteet	5
1.2 Patogeneesi	5
1.2.1 Molekyyli- ja solutason elektrofysiologia	6
1.3 EKG-löydökset	6
1.3.1 QT-aika.....	6
1.3.2 T-aalto.....	7
1.4 Oireet	9
1.5 Diagnostiikka.....	10
1.5.1 Diagnostiset kriteerit.....	10
1.5.2 Rasituskoe.....	10
1.5.3 Molekyylogeneettinen analyysi.....	11
1.6 Hoito	11
1.6.1 Ennaltaehkäisevät toimet	11
1.6.2 Beetasalpaajahoito	12
1.6.3 Tahdistinhoito	12
1.7 Mutaation vaikutus taudinkuvaan.....	12
2 TUTKIMUSMETODI.....	13
2.1 Aineisto.....	13
2.2 Menetelmät	15
3 TULOKSET	17
3.1 EKG ja rasituskoe	17
3.2 Oireet	27
3.3 Sairaus suvussa	28
3.4 Sydämen ultraäänitutkimus	29
3.5 Beetasalpaajalääkitys ja tahdistin	30
4 POHDINTA.....	32
4.1 Tärkeimmät tulokset.....	32
4.2 Tutkimuksen heikkoudet ja vahvuudet.....	36
5 JOHTOPÄÄTÖKSET	37
6 LÄHTEET	38

KUVAT

Kuva 1. LQT1-potilaan T-aallon käyttäytyminen.	7
Kuva 2. LQT2-potilaan T-aallon käyttäytyminen.	8
Kuva 3. LQT3-potilaan T-aallon käyttäytyminen.	8
Kuva 4. Ikäjakauma tutkimusaineistossa.....	14
Kuva 5. Sykkeen keskiarvot ryhmittäin.....	17
Kuva 6. Sykkeiden jakauma tutkimusaineistossa.	18
Kuva 7. QTc-ajan keskiarvot ryhmittäin.....	19
Kuva 8. QTc-aikojen jakauma tutkimusaineistossa.	20
Kuva 9. Boxplot-esitys henkilöiden QTc-ajasta taudin alamuodoissa LQT1 ja LQT2.	21
Kuva 10. Boxplot-esitys henkilöiden QTc-ajoista.	22
Kuva 11. T-aallon muoto ja huipun sijainti ryhmittäin.	23
Kuva 12. U-aallon esiintyvyys prosentuaalisesti ryhmittäin.....	24
Kuva 13. Levossa otetun EKG:n QTc-ajan keskiarvot ja rasituskokeen QTc-ajan maksimiarvon keskiarvot...	25
Kuva 14. Tutkittavien sairauskertomuksiin kirjattuja oireita.	27
Kuva 15. Perinnöllisen sydänsairauden tai sen epäilyn ilmeneminen suvussa.	28
Kuva 16. Tahdistinhoidon yleisyys (%) ryhmittäin.....	31

TAULUKOT

Taulukko 1. Tutkimusaineiston ryhmäjako.	15
Taulukko 2. Sykkeen, PQ-ajan, QRS-kompleksin, QTc-ajan ja rasituskokeen QTc-ajan maksimiarvon keskiarvot sekä havaintojen lukumäärä (n).	26
Taulukko 3. Sydämen ultraäänitutkimuksen mittaustulosten keskiarvot ryhmittäin.	29
Taulukko 4. Beetasalpaajälääkityksen käyttö (%) ryhmittäin.	30

1 JOHDANTO

1.1 Yleiset piirteet

Synnynnäinen pitkä QT -oireyhtymä (LQTS) on harvinainen perinnöllinen sairaus, joka ilmenee EKG:ssa pidentyneenä QT-aikana ja toistuvina tajuttomuuskohtauksina tai odottamattomana sydämenpysähdyksenä. (1) LQTS:n esiintyvyyden on arvioitu olevan 1:2000 ja 1:5000 välillä (2), vaikka merkittävästi suurempiakin esiintyvyyssarvioita on raportoitu (3). Synkopee johtuu kääntyvien kärkien kammiotakykardian (torsades de pointes) aiheuttamasta verenpaineen romahtamisesta, ja tähän liittyy huomattava äkkikuoleman riski. (1)

1.2 Patogeneesi

Synnynnäinen pitkä QT -oireyhtymä johtuu sydänlihassolujen ionikanavien rakenteita koodaavien geenien mutaatioista. Harvinaisena muotona tunnetaan tukiproteiini ankyriini B:n mutaatioiden aiheuttama muoto, ja osalla potilaista perimän poikkeavuus on tuntematon. (4) Aiheuttajageenien mukaisia alamuotoja tunnetaan 13. (5) Yleisimpiä ovat KCNQ1 -geenin mutaatiot, jotka aiheuttavat hitaan kaliumionikanavan (ionivirta I_{Ks}) rakenneproteiinin muutoksia ja sairauden alamuodon LQT1. KCNH2 (HERG) -geenin mutaatiot aiheuttavat nopean kaliumionikanavan (I_{Kr}) muutoksia ja LQT2-alamuodon. SCN5A-geenin mutaatiot aiheuttavat muutoksia natriumionikanavaan (I_{Na}) ja oireyhtymän LQT3-alamuodon. Nämä kolme yleisintä alamuotoa kattavat suurimman osan kirjallisuudessa kuvatuista tautitapauksista. LQT1:n osuus on vajaat 50 %, LQT2:n osuus noin 30 % ja LQT3:n osuus noin 5 % tunnetuista tapauksista. Jakauma on Suomessa samantapainen. (4)

Synnynnäisen pitkä QT -oireyhtymän aiheuttajamutaatioita tunnetaan useita satoja. (3) Suomalaisen tautiperinnön erityispiirre ovat pitkä QT -oireyhtymän valtamutaatiot. Maassamme tunnetaan monia sukuja, joilla on sama pitkä QT -oireyhtymän aiheuttava mutaatio. Nämä valtamutaatiot yleistyivät asutuksen levitessä maahamme. Alamuodon LQT1 valtamutaatioita tunnetaan kaksi, G589D (LQT1-FinA) ja IVS7-2A/G (LQT1-FinB), joista edellinen on yleisempi, ja se on todettu tähän mennessä yli sadassa suvussa. Myös alamuodossa LQT2 tunnetaan kaksi valtamutaatiota, L522S (LQT2-FinA) ja R176W (LQT2-FinB), jotka on todettu jo 30 suvussa. (4) Suomessa edellä kuvatut neljä valtamutaatiota käsittävät 70 % kaikista tunnetuista synnynnäisen pitkä QT -oireyhtymän aiheuttajamutaatioista. Valtamutaatioiden arvioitu esiintyvyys suomalaisessa väestössä on peräti 0,4 %. (3)

Pitkä QT -oireyhtymän yleisin muoto, Romano - Wardin oireyhtymä, periytyy autosomissa vallitsevasti. Sen esiintyvyys kliinisesti ilmenevänä on Suomessa noin 1 : 3 000, mutta geenivikana suurempi. Peittyvästi periytyvä Jervellin ja Lange - Nielsenin oireyhtymä, johon liittyy myös synnynnäinen kuurous, on hyvin harvinainen. Taudin penetranssi vaihtelee tautigeenin, mutaation ja osaksi tuntemattomien tekijöiden mukaan, ja oireita esiintyy 30 - 50 %:lla diagnosoiduista potilaista. (4)

1.2.1 Molekyyli- ja solutason elektrofysiologia

Sydänlihassolujen repolarisaatio on useiden eri ionivirtausten summa. Synnynnäisen pitkä QT - oireyhtymän solutason elektrofysiologinen mekanismi on joko heikentynyt repolarisoiva ionivirta I_{Ks} (LQT1) tai I_{Kr} (LQT2) tai pitkittynyt depolarisoiva I_{Na} -ionivirta (LQT3). Sen vaikutuksesta aktiopotentiaalin kesto ja QT-aika pitenevät. Mutaation luonne vaikuttaa sairauden vakavuuteen: ionikanavan toiminnan kannalta tärkeämmän virtausaukon alueen mutaatiot aiheuttavat yleensä vaikeamman sairauden ja muun osan mutaatiot lievemmän. (4)

Ionikanavat jakautuvat sydämessä epätasaisesti, minkä vuoksi ionikanavan poikkeava toiminta aiheuttaa repolarisaation epäyhtenäisyyttä. Tämä voi näkyä EKG:ssa muun muassa T-aallon loppuosan levenemisenä ja QT-ajan vaihteluna eri kytkennöissä. Repolarisaation viivästyminen herkistää soluja jälkidepolarisaatiolle, ja sen viitteenä saattaa näkyä T-aallon korkea jälkihuippu (T2). Pitkä QT -oireyhtymän tyypillinen rytmihäiriö, kääntyvien kärkien kammiotakykardia, käynnistyy, kun ionivirrat aiheuttavat jälkidepolarisaation epävakaassa solukalvossa. Jälkidepolarisaatio käynnistää suunnaltaan vaihtelevan kiertoaktivaation, joka näkyy EKG:ssä vaihtuviin suuntiin suuntautuvien QRS-heilahdusten muodostamana takykardiana. LQT1:ssä repolarisaation epäyhtenäisyys pahenee sympaattisen aktivaation aikana. LQT2:ssa se on runsasta muulloinkin ja LQT3:ssa harvan sykkeen aikana. (4)

1.3 EKG-löydökset

1.3.1 QT-aika

Synnynnäisen LQTS:n keskeisin piirre on tavallista pidempi QT-aika, ja valtaosalla oireisista potilaista QT-aika onkin yli normaalin (> 440 ms). Kuitenkin suomalaisissa suvuissa noin 70 %:lla pitkä QT -oireyhtymän mutaation kantajista lepo-EKG:stä mitattu QT-aika ei eroa diagnostisesti ei-kantajien QT-ajasta. Oireyhtymälle on tyypillistä myös QT-ajan vaihtelu. (4)

Terveillä henkilöillä QT-aika lyhenee sykkeen nopeutuessa ja pitenee sykkeen hidastuessa. (6) Syketaajuuden vaikutus QT-aikaan on pyritty huomioimaan käyttämällä erilaisia korjauskertoimia. Näistä eniten käytetty on ns. Bazettin kaava, jossa mitattu QT-aika korjataan syketaajuuden mukaan jakamalla se sekunneissa mitatun edeltävän R–R:n keston neliöjuurella ($QT_c = QT/(R-R)^{1/2}$). (7)

Alamuodossa LQT1 hitaan K^+ -kanavan (I_{Ks}) toiminta on huonontunut, minkä takia QT-aika lyhenee niukasti tai jopa paradoksaalisesti pitenee sykkeen nopeutuessa rasitus-EKG:n kuormituksen alussa. Palautumisvaiheessa QT-aika on pitempi kuin lähtötilanteessa. Alamuodoissa LQT2 ja LQT3 QT-aika jopa lyhenee nopeasti, kun syketaajuus kasvaa. (4)

1.3.2 T-aalto

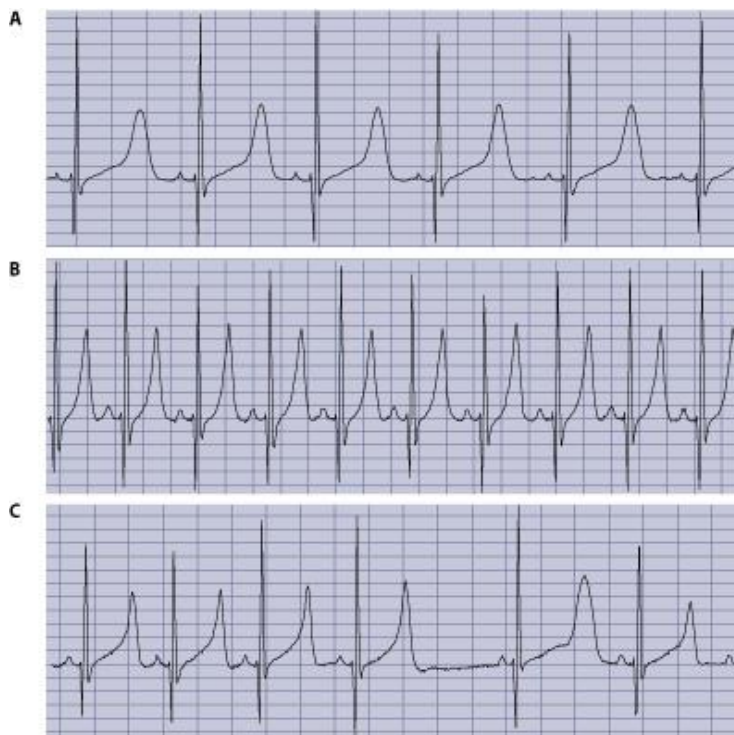
Oireyhtymälle ovat tyypillisiä T-aallon muodon poikkeavuudet. (4) LQT1:lle on tyypillistä kovera ST-segmentti, myöhäinen ja kapea T-aallon huippu ja lyhyt T-aallon loppuosa. Sykkeen äkkiä nopeutuessa T-aalto voi hetken olla kaksihuippuinen ja QT-aika sekä T-aallon loppuosa voivat hetkeksi pidentyä (Kuva 1). LQT2:ssa ST-segmentti on kupera, T-aallon huippu on leveä ja T-aallon loppuosa on pitkä ja T-aalto on usein kaksi- tai kolmeosainen. Tauon jälkeisessä lyönnissä T-aallon jälkihuippu korostuu usein (Kuva 2). LQT3:ssa T-aalto on kapea ja huippu erittäin myöhäinen, tauon jälkeisessä lyönnissä QT-aika ja T-aallon loppuosa pitenevät (Kuva 3). (1)



Kuva 1. LQT1-potilaan T-aallon käyttäytyminen. (1)



Kuva 2. LQT2-potilaan T-aallon käyttäytyminen. (1)



Kuva 3. LQT3-potilaan T-aallon käyttäytyminen. (1)

1.4 Oireet

LQTS ilmenee äkillisinä tajuttomuuskohtauksina ja rytmihäiriötuntemuksina. Synkopee johtuu kääntyvien kärkien kammiotakykardiasta. (7) Kammiotakykardia pysähtyy useimmiten itsestään, mutta voi myös muuttua kammiovärinäksi ja aiheuttaa äkkikuoleman. (4) 20 % nuorten selittämättömistä äkkikuolemista ja 10 % imeväisten äkkikuolemista johtuu LQTS:sta. 5 %:lla aiemmin oireettomista LQTS-potilaista sydänperäinen äkkikuolema on ensimmäinen oire. Kuolleisuus vuosi ensimmäisen synkopeen jälkeen on 21 %. Tosin, jos sairauteen on asianmukainen hoito, kuolleisuus laskee lähes 1 %:iin. (8)

Tärkein rytmihäiriöriskiä ennustava tekijä on QT-intervalli. Potilailla, joilla toistuvasti $QT_c > 500$ ms, on suuri riski rytmihäiriöille ja äkkikuolemalle. (9)

Alamuodossa LQT1 tajunnan menetys liittyy usein äkilliseen fyysiseen rasitukseen, jossa on mukana tavallisesti jokin tunnetekijä, kuten kiihtyminen. Äkkikuolemia ilmaantuu usein uudessa. Alamuodossa LQT2 oireilu liittyy useimmiten tunnekuuhuun tai säikähtämiseen, mutta oire voi ilmaantua myös äkillisen fyysisen rasituksen yhteydessä. Hälyääneen herääminen on LQT2:lle spesifinen oireilutilanne. Kaliumin vajaus lisää erityisesti LQT2-potilailla rytmihäiriön vaaraa. Alamuodossa LQT3 oireita ilmaantuu useimmiten levossa tai nukkuessa sykkeen ollessa matala. (4)

Oireeton mutaation kantaja saattaa saada oireita vasta käyttäessään jotakin QT-aikaa pidentävää lääkettä. Lääke aiheuttaa ns. hankinnaisen pitkä QT -oireyhtymän sitoutumalla HERG-ionikanavaan, ja tila muistuttaa siten synnynnäisen oireyhtymän alamuotoa LQT2. Minkä tahansa pitkä QT -oireyhtymän geenin mutaation omaavat potilaat ovat vaarassa käyttäessään HERG-ionikanavaan sitoutuvaa lääkettä. (4)

Oireita voi ilmaantua jo ensimmäisellä ikävuodella, ja ne yleistyvät kouluikässä. LQT1-potilaat alkavat oireilla muita nuorempina, ja vaara on suurin alamuotoa LQT1 potevilla pojilla. Kun kaikki pitkä QT -oireyhtymän alamuodot otetaan huomioon, pojille ilmaantuu ensimmäinen pyörtymiskohtaus keskimäärin 11-vuotiaana ja tytöille 16-vuotiaana. Alamuodossa LQT1 oireiden alkaminen on 20 ikävuoden jälkeen miehillä harvinaista. Aikuisiässä naiset oireilevat miehiä useammin. Aikuisena vaara on suurin alamuotoa LQT2 potevilla naisilla. Kuolleisuus ensimmäiseen kohtaukseen on pienin alamuodossa LQT1 ja suurin alamuodossa LQT3. (4)

1.5 Diagnostiikka

Synnynnäisen pitkä QT -oireyhtymän diagnoosi perustuu tyypillisiin EKG-muutoksiin (pitkä QT-aika ja T-aallon poikkeavuudet), tyypilliseen oirekuvaan sekä sukuanamneesiin. Tarkastelemalla QT-ajan käyttäytymistä rasituskokeessa voidaan saada arvokasta diagnostista apua. Lisäksi molekyyligeneettinen analyysi on aiheellinen silloin, kun kliinisin perustein epäillään synnynnäistä pitkä QT -oireyhtymää. (7)

Synnynnäinen pitkä QT -oireyhtymä on todennäköinen, kun QTc on yli 470 ms naisilla ja yli 450 ms miehillä ilman muuta selittävää tekijää (4,7). Raja-arvon merkitys riippuu kuitenkin lähtötilanteesta, ja esimerkiksi oireyhtymää sairastavan ensimmäisen asteen sukulaisilla jo QTc yli 440 ms tekee diagnoosin todennäköiseksi. Toisinaan epäily oireyhtymästä aiheutuu poikkeavan muotoisesta T-aallosta. Kääntyvien kärkien kammiotakykardian aiheuttajaksi on epäiltävä synnynnäistä pitkä QT -oireyhtymää, vaikka QT-aika olisi alle 440 ms. Epäily on aiheellinen myös, jos kammiovärinästä elvytetystä nuorelta potilaalta ei löydy rakenteellista sydänsairautta. Osalla potilaista syke voi olla tavallista hitaampi ja sykkeen nopeutuminen rasituksessa voi olla vajavaista. (4)

1.5.1 Diagnostiset kriteerit

Synnynnäisen pitkä QT -oireyhtymän klassiset pääkriteerit ovat korjattu QT-aika yli 440 ms, stressiin liittyvä tai muu selittämätön pyörtyminen ja perheenjäsenellä todettu oireyhtymä. Sivukriteerit ovat synnynnäinen kuurous, T-aallon vuorottelu, poikkeavan muotoinen T-aalto ja lapsilla hidas syke. Diagnoosi edellyttää vähintään kahta pääkriteeriä tai yhtä pääkriteeriä ja kahta sivukriteeriä. Uudemmissa diagnostisissa kriteereissä edellä mainittuja seikkoja ja sukuhistoriaa pisteytetään yhdessä QT-ajan kanssa. Pitkä QT -oireyhtymän diagnoosi edellyttää vähintään neljää pistettä. (4)

1.5.2 Rasituskoe

Huomattavalla osalla mutaation kantajista – jopa oireisista potilaista – on normaali QTc (< 440 ms) tai QTc on rajatapaus (< 470 ms). (10) Se, että terveiden henkilöiden ja LQTS-potilaiden lepo-EKG:n QTc:ssa ei välttämättä ole eroa, tekee diagnostiikasta haastavaa. Geneettinen analyysi voi

varmentaa taudille altistavan mutaation, mutta siinä saattaa löytyä geneettinen muutos, jonka merkitystä ei tiedetä. Geenitutkimus löytää mutaation vain noin 75 %:lla LQTS-potilaista. Rasituskoetta on käytetty LQT1:n, LQT2:n ja terveiden henkilöiden erottamisessa. (11)

Rasituksen jälkeisen palautumisen loppuvaiheen QTc :n avulla saatetaan pystyä erottamaan LQTS-potilaat terveistä henkilöistä. QTc > 445 ms palautumisen lopussa (4 min rasituksen päätyttyä) on auttanut tunnistamaan LQT1- ja LQT2-potilaita (sensitiivisyys 92 % ja spesifisyys 88 %). Lisäksi palautumisen alkuvaiheen QTc:n avulla voidaan erottaa toisistaan LQT1- ja LQT2-potilaat: palautumisen alkuvaiheen QTc < 460 ms sensitiivisyydellä 79% ja spesifisyydellä 92 % erottaa LQT2-potilaat (LQT1-potilaista). (11)

1.5.3 Molekyyligeneettinen analyysi

Molekyyligeneettinen analyysi on syytä tehdä, kun perinnöllistä pitkä QT -oireyhtymää epäillään aiheellisesti. Oireyhtymää aiheuttavan mutaation löytyminen varmistaa diagnoosin. (4)

Molekyyligeneettinen analyysi on hyödyllinen etenkin silloin, kun LQTS-potilaalla on selkeä kliininen taudinkuva. Jos potilaalla on pidentynyt QTc, genotyypin tunnistaminen voi suunnata hoitoa. (9)

Geenitesti mahdollistaa myös oireettomien kantajien tunnistuksen ja auttaa varotoimien ja hoidon valinnassa. Kun suvun mutaatio tunnetaan, lähetetään myös lähisukulaisten näytteet tutkittavaksi, mikäli he niin haluavat. (7) Oireettomien kantajien löytämisellä on kliinistä merkitystä siksi, että kyseisille potilaille saattaa ilmaantua rytmihäiriöitä ja sitä ennaltaehkäisevät ohjeet ja rajoitukset ovat tärkeitä. (9)

1.6 Hoito

1.6.1 Ennaltaehkäisevät toimet

Ennaltaehkäisevät toimet koskevat kaikkia diagnosoituja tapauksia ja mutaation kantajia ja ovat osaksi sairauden alamuodosta riippuvia. Erityisen tärkeää on välttää QT-aikaa pidentäviä lääkkeitä. Alamuodossa LQT1 tulee välttää erityisesti uimista ja kilpaurheilua, johon liittyy äkillistä fyysistä rasitusta ja kiihtymystä. Myös alamuodoissa LQT2 ja LQT3 tulee välttää kilpaurheilua. (4)

1.6.2 Beetasalpaajahoito

Oireisten potilaiden hoidon perusta on beetasalpaajalääkitys, sillä beetasalpaajahoito vähentää oireita ja parantaa ennustetta. Beetasalpaajista propranololin tehosta on vahvin näyttö.

Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää kerran päivässä annosteltavaa valmistetta, esim. bisoprololia tai betaksololia. Oireettomilla kantajilla lääkitys ei lapsia lukuun ottamatta yleensä ole tarpeen, jos QTc on < 500 ms, eikä suvussa ole esiintynyt LQTS:aan liittyviä äkkikuolemia. (7) Tiedossa olevaa geneettistä diagnoosia voidaan hyödyntää hoidon valinnassa. Alamuodossa LQT1 beetasalpauksen teho on paras ja alamuodossa LQT2 kohtalainen. Alamuodossa LQT3 beetasalpaajaa voidaan vain poikkeustapauksissa käyttää hoitona oireisilla potilailla, mutta usein on syytä asentaa lisäksi rytmihäiriötahdistin (ICD). Oireettomille LQT3-potilaille ei beetasalpaajahoitoa suositeta. (4)

1.6.3 Tahdistinhoito

Sydämentahdistin on aiheellinen, jos beetasalpaajahoito aiheuttaa oireisen hidaslyöntisyyden.

Tavoite on estää hidaslyöntisyyden ja lyöntitaukojen provosoima kääntyvien kärkien kammiotakykardia. Jos potilaalla on todettu kammiovärinä tai beetasalpaajahoidon aikana ilmenee synkopee, hänelle on asennettava rytmihäiriötahdistin (ICD), joka hoitaa mahdolliset kammioperäiset nopealyöntisyyshäiriöt. (7)

1.7 Mutaation vaikutus taudinkuvaan

LQTS:n kliininen taudinkuva voi vaihdella genotyypin mukaan. Oireyhtymän aiheuttajageeni on tärkein taudinkuvan määrittävä tekijä, mutta myös mutaation sijainti proteiinissa sekä se, mikä mutaatio on kyseessä, vaikuttavat taudinkuvan vakavuuteen. Vuonna 2002 Moss työtovereineen osoitti, että ne LQT2-potilaat, joilla mutaatio on ionikanavan aukkoa muodostavassa osassa, ovat korkeamman riskin potilaita. Vuonna 2007 Moss työtovereineen osoitti, että LQT1-potilailla sekä mutaation transmembraaninen sijainti että dominantisti eli vallitsevasti vaikuttavat mutaatiot ovat itsenäisiä riskitekijöitä sydäntapahtumille. Nämä tutkimukset olivat tärkeitä, koska ne toivat esille, että yhden geenin kaikki mutaatiot eivät aiheuta samanlaista taudinkuvaa. (12)

Suomalaiset valtamutaatiot tuottavat melko lievän taudinkuvan, ja kantajista vain 25 - 33 % on oireisia ja QTc-aika on keskimäärin 460 - 480 ms. Eräissä valtamutaatiosuvuissa oireita on ilmaantunut vain QT-aikaa pidentävien lääkkeiden käytön aikana ja LQT1-potilaille uudessa. (4)

Vuonna 2006 Fodstad työtovereineen tutki kahta eri valtamutaatiota ja he saivat tulokseksi, että KCNQ1-IVS7-2A>G –mutaation (LQT1-FinB) kantajilla QTc:n keskiarvo oli 464 ms ja HERG-R176W –mutaation (LQT2-FinB) kantajilla QTc:n keskiarvo oli 448 ms. (13)

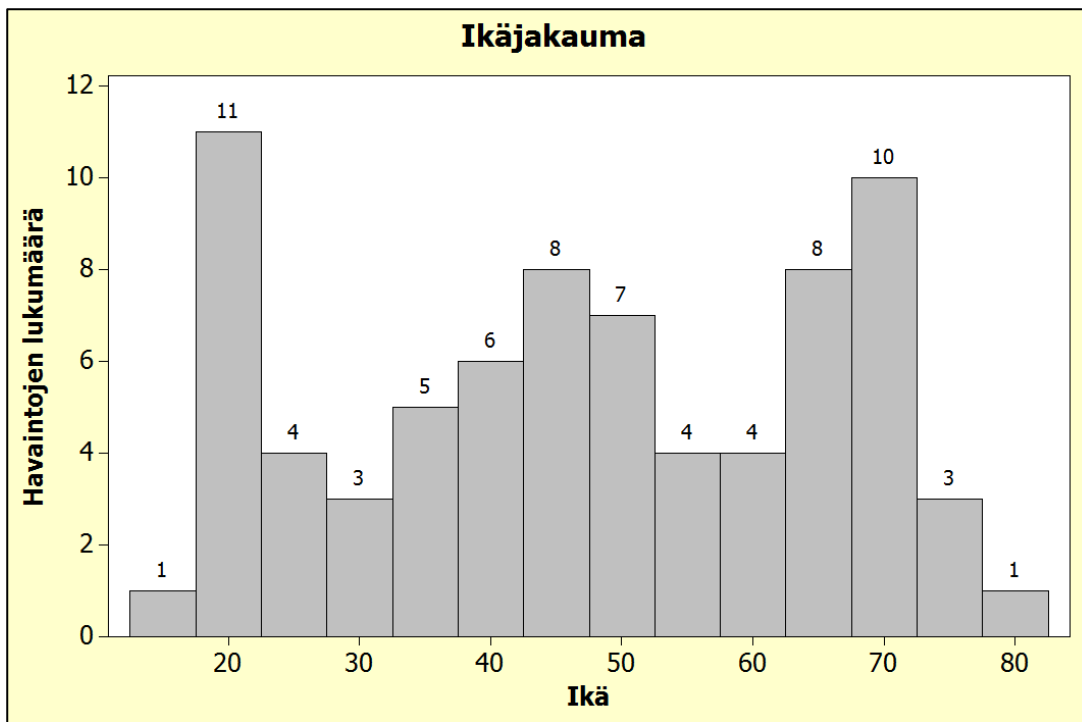
Vuonna 2009 Marjamaa työtovereineen tutki valtamutaatioiden esiintyvyyttä Suomessa sekä mutaatioiden vaikutusta QT-ajan pituuteen. Tutkimuksessa osoitettiin, että KCNQ1-G589D –mutaation (LQT1-FinA) kantajilla QTc oli 50 ms pidempi ja KCNH2-R176W –mutaation (LQT2-FinB) kantajilla 22 ms pidempi kuin verrokeilla. (3)

Tässä omassa tutkimuksessani on tarkoitus tutkia valtamutaatioiden vaikutusta kliiniseen taudinkuvaan. Tarkoituksena on tutkia erityisesti QTc-aikaa levossa ja rasituskokeessa, T-aallon muotoa ja U-aallon esiintyvyyttä sekä sairauteen liittyvien oireiden esiintyvyyttä. Lisäksi tutkitaan sairauden esiintyvyyttä suvussa. Valtamutaatioiden kantajia verrataan niihin potilaisiin, joilla LQTS-geenitestin tulos on negatiivinen.

2 TUTKIMUSMETODI

2.1 Aineisto

Aineisto koostui TAYS:n Sydänkeskuksen potilaista, joille on tehty molekyyligeneettinen analyysi LQTS-epäilyn vuoksi. Ainoana valintakriteerinä oli, että LQTS-geenitestin tulos oli saatavilla. Osalta potilaista molekyyligeneettisessä analyysissä oli tutkittu pelkästään valtamutaatiot, osalle oli tehty kattavampi analyysi (5 geeniä) tieteellisen hankkeen osana ja osalta oli tutkittu pelkästään suvussa esiintyvä mutaatio. Aineistoksi valikoitui yhteensä 75 potilasta. Potilaista 36 % oli miehiä ja 64 % naisia. Ikäjakauma on esitetty kuvassa 4.



Kuva 4. Ikäjakautuma tutkimusaineistossa.

Kuvasta 4 nähdään, että kyseessä on kolmoisjakauma eli havaintojen lukumäärässä on havaittavissa kolme eri huippua. Yksi huippu on 20 ikävuoden kohdalla, toinen 45 ikävuoden kohdalla ja kolmas 70 ikävuoden kohdalla.

Aineisto jaettiin eri vertailuryhmiin geenitestin tuloksen mukaan sekä sen mukaan, oliko potilaalla tiedossa oleva LQTS, kliininen epäily siitä vai ei epäilyä lainkaan. Ne potilaat, joiden LQTS:n geenitestin tulos oli positiivinen, jaettiin kuuteen eri ryhmään mutaation mukaan. Kunkin valtamutaation kantajat jaettiin omiin ryhmiinsä (ryhmät 1-4). Aineiston ne kaksi LQT2-potilasta, joilla oli HERG-geenissä jokin muu mutaatio kuin valtamutaatio, muodostivat oman ryhmänsä (ryhmä 5). Aineistossa oli myös yksi LQT6-potilas, joka eriteltiin omaksi ryhmäkseen (ryhmä 6).

Ne potilaat, joiden LQTS:n geenitestin tulos oli negatiivinen, jaettiin myös kuuteen eri ryhmään (ryhmät 7-12). Ne potilaat, joilla oli kliininen epäily synnynnäisestä LQTS:stä pidentyneen QTc:n sekä mahdollisesti oireiden ja sukuanamneesin perusteella, muodostivat oman ryhmänsä (ryhmä 7). Osalla näistä potilaista synnynnäisen LQTS:n kriteerit täyttyivät ja diagnoosi oli asetettu.

Aineistossa oli myös potilaita, joilla oli epäily hankinnaisesta LQTS:sta. QT-ajan pitenemistä ja kääntyvien kärkien kammiotakykardiaa voivat aiheuttaa mm. hypokalemia, hypokalsemia, hypomagnesemia, pitkittynyt paasto ja useat eri lääkeaineet. Rytmihäiriölääkkeet sekä eräät antihistamiinit, antibiootit (erytromysiini ja klaritromysiini), malarialääkkeet (klorokiini) ja psyykenlääkkeet voivat pidentää QT-aikaa sitoutumalla suoraan HERG-geenin koodaamaan

kaliumkanavaan tai haitallisen lääkeaineinteraktion vaikutuksesta. (7) Aineiston ne potilaat, joilla oli epäily elektrolyyttihäiriön aiheuttamasta LQTS:sta, muodostivat yhden ryhmän (ryhmä 8) ja ne, joilla oli epäily lääkkeen aiheuttamasta LQTS:sta, yhden ryhmän (ryhmä 9). Erillisiin ryhmiin jaettiin lisäksi ne potilaat, joilla ei ollut tämän tutkimuksen tekemisen aikana enää epäilyä LQTS:sta. Näistä yhden ryhmän muodostivat ne, joilla oli geenitestillä todettu CPVT (ryhmä 10). Yhden ryhmän muodostivat ne, joilla on toistuvasti ollut VT (ryhmä 11) ja yhden ryhmän ne, joilla ei ollut ilmennyt lainkaan rytmihäiriöitä (ryhmä 12). Ryhmässä 12 on myös sukuun kuuluvia terveitä henkilöitä, jotka eivät kannu suvussa esiintyvää geenimutaatiota. Ryhmäjako on esitetty taulukossa 1.

Ryhmä	Geenitestin tulos	Sairaus/sairauden epäily	Mutaatio
1	Positiivinen	LQT1	FinA (KCNQ1-geenissä G589D)
2	Positiivinen	LQT1	FinB (KCNQ1-geenissä IVS7-2A/G)
3	Positiivinen	LQT2	FinA (HERG-geenissä L552S)
4	Positiivinen	LQT2	FinB (HERG-geenissä R176W)
5	Positiivinen	LQT2	HERG-geenissä G572S tai L1045F
6	Positiivinen	LQT6	MIRP1-geenissä A117T
7	Negatiivinen	Kliininen epäily synnynnäisestä LQTS:sta	-
8	Negatiivinen	Kliininen epäily elektrolyyttihäiriön aiheuttamasta LQTS:sta	-
9	Negatiivinen	Kliininen epäily lääkkeen aiheuttamasta LQTS:sta	-
10	Negatiivinen	CPVT, ei epäilyä LQTS:sta	-
11	Negatiivinen	VT toistuvasti, ei epäilyä LQTS:sta	-
12	Negatiivinen	Ei rytmihäiriöitä, ei epäilyä LQTS:sta	-

Taulukko 1. Tutkimusaineiston ryhmäjako.

2.2 Menetelmät

Tutkimus suoritettiin siten, että potilaiden sairauskertomuksista kerättiin tietoja ja lisäksi valittiin yksi aiemmin otettu EKG, josta tehtiin tarvittavat mittaukset ja tulkinnat. EKG:stä laskettiin syke ja mitattiin PQ-aika, QRS-kompleksin leveys sekä QT-aika, josta laskettiin korjattu QT-aika Bazettin kaavalla $QT_c = QT/(R-R)^{1/2}$. Kaava on otettu kirjallisuudesta (7). Lisäksi EKG:stä tulkittiin, onko T-aallon huippu alkupuolella, keskellä vai loppupuolella vai onko se kaksihuippuinen. EKG:stä tulkittiin myös, onko siinä U-aaltoa vai ei. Kirjallisuuden mukaan U-aalto on T-aaltoa ajoittain seuraava, erillinen, samansuuntainen, mutta pienempi EKG-heilahdus (6). Jos kahden huipun väli on yli 150 ms ja jälkimmäinen huippu on matalampi, tulee jälkimmäistä pitää U-aaltona (4). U-aallon tulkinnat tehtiin edellisen määritelmän mukaisesti. Lisäksi merkittiin ylös, oliko potilaalla ollut EKG:n ottamisen aikana käytössä beetasalpaajalääkitys vai ei. Kaikki muut tiedot kerättiin taulukkoon sairauskertomuksista. Kaikilta potilailta, joille oli tehty rasituskoet, kerättiin taulukkoon

rasituskokeen aikana mitattujen QTc-aikojen maksimiarvo, joka oli ilmennyt joko rasituksen aikana tai palautumisvaiheessa. Oireanamneesista kerättiin tiedot seuraavista oireista:

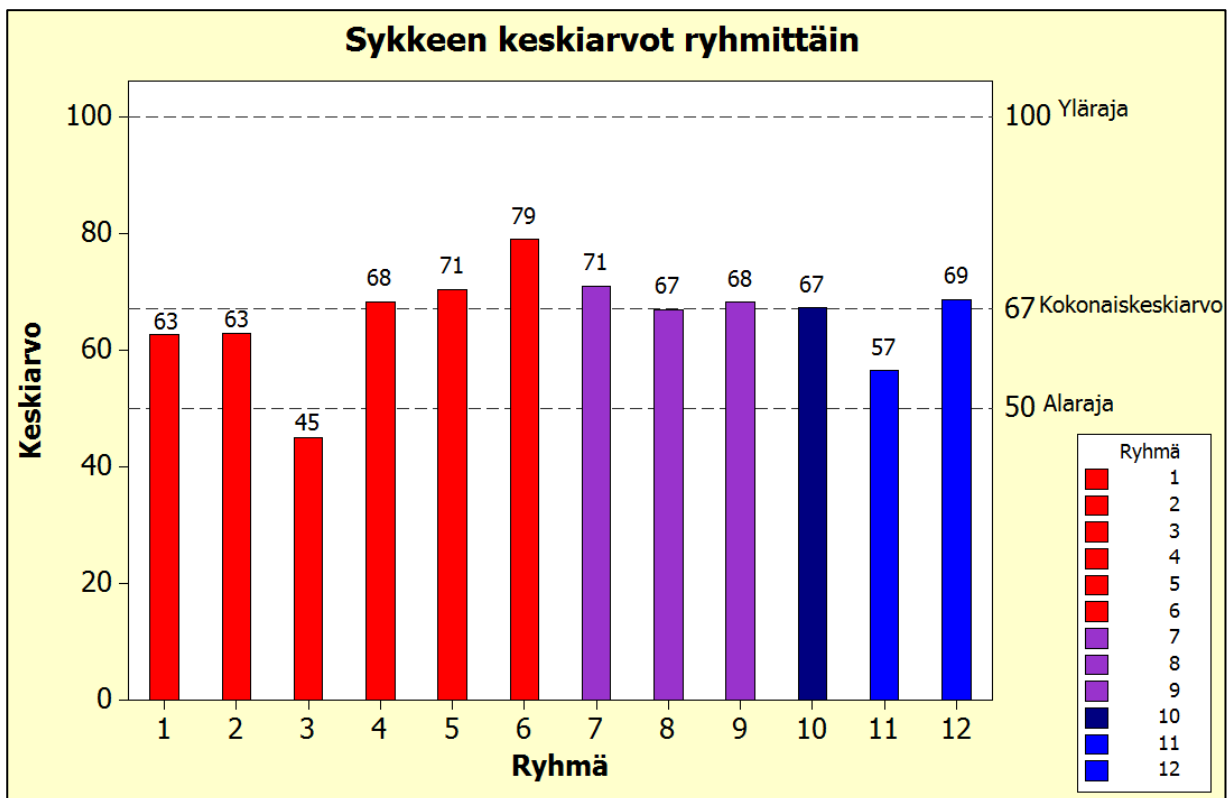
rytmihäiriötuntemukset, presynkopeet, synkopeet, monitorilta todetut kääntyvien kärkien kammiotakykardiat (torsades de pointes) ja elvytykset. Jos mitään näistä ei ollut ilmennyt, potilas merkittiin oireettomaksi. Sukuanamneesista kerättiin seuraavat tiedot: suvussa todettu geenivirhe, tiedossa olevat sukulaisten äkkikuolemat ja tiedossa olevat sukulaisten elvytykset. Jos mitään edellä mainituista asioista ei ollut ilmennyt, tulkittiin, ettei kyseisen potilaan suvussa ole sairautta. Lisäksi sydämen ultraäänitutkimuksista kerättiin seuraavat arvot: septumin ja takaseinän läpimitat, ejektiofraktio (EF), vasemman kammion loppudistastolinen läpimitta (LVEDD), oikean kammion ja eteisen välinen painegradientti (RV/RA), aortan tyven läpimitta (AO) ja vasemman eteisen läpimitta (LA). Hoitoon liittyen kerättiin tiedot siitä, onko beetasalpaajalääkitys käytössä vai ei. Taulukkoon merkittiin myös, onko potilaalla tahdistin vai ei. Tahdistinhoidosta merkittiin, onko potilaalla hitaan sykkeen tahdistin (kammiotahdistin tai fysiologinen tahdistin) vai rytmihäiriötahdistin eli ICD-tahdistin. Lisäksi kerättiin vielä tiedot potilaan muista sairauksista ja lääkkeistä.

Aineisto käsiteltiin käyttämällä Excel 2010 -taulukkolaskentaohjelmaa ja Minitab-ohjelmaa, joka on tilastollisen datan käsittelyn ohjelma (Minitab® R 16.2.1). Keskiarvojen tilastollisen merkitsevyyden testauksessa on käytetty t-testiä. Tilastollisen merkitsevyyden rajana pidettiin p -arvoa $< 0,05$. Havaintojoukon normaalisuuden testauksessa on käytetty Anderson-Darling-, Ryan-Joiner- sekä Kolmogorov-Smirnov-testiä. Normaalisti jakautuneena pidettiin tarkastelujoukkoa, jonka $p > 0,05$. Varianssien testauksessa tarkasteltavien ryhmien välillä on käytetty Barlettin ja Levenen testejä.

3 TULOKSET

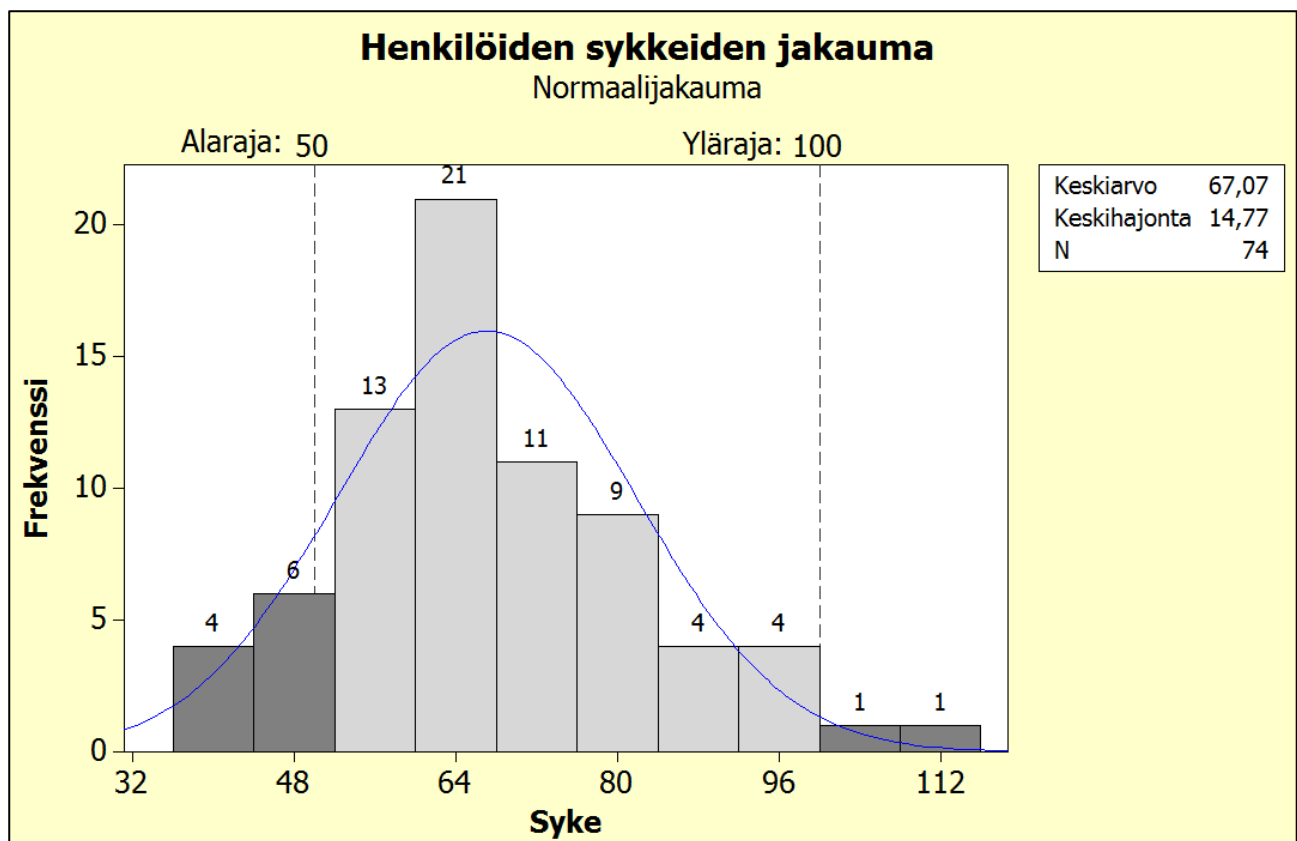
3.1 EKG ja rasituskoe

Kuvissa 5-12 on esitetty lepo-EKG:n tuloksia.



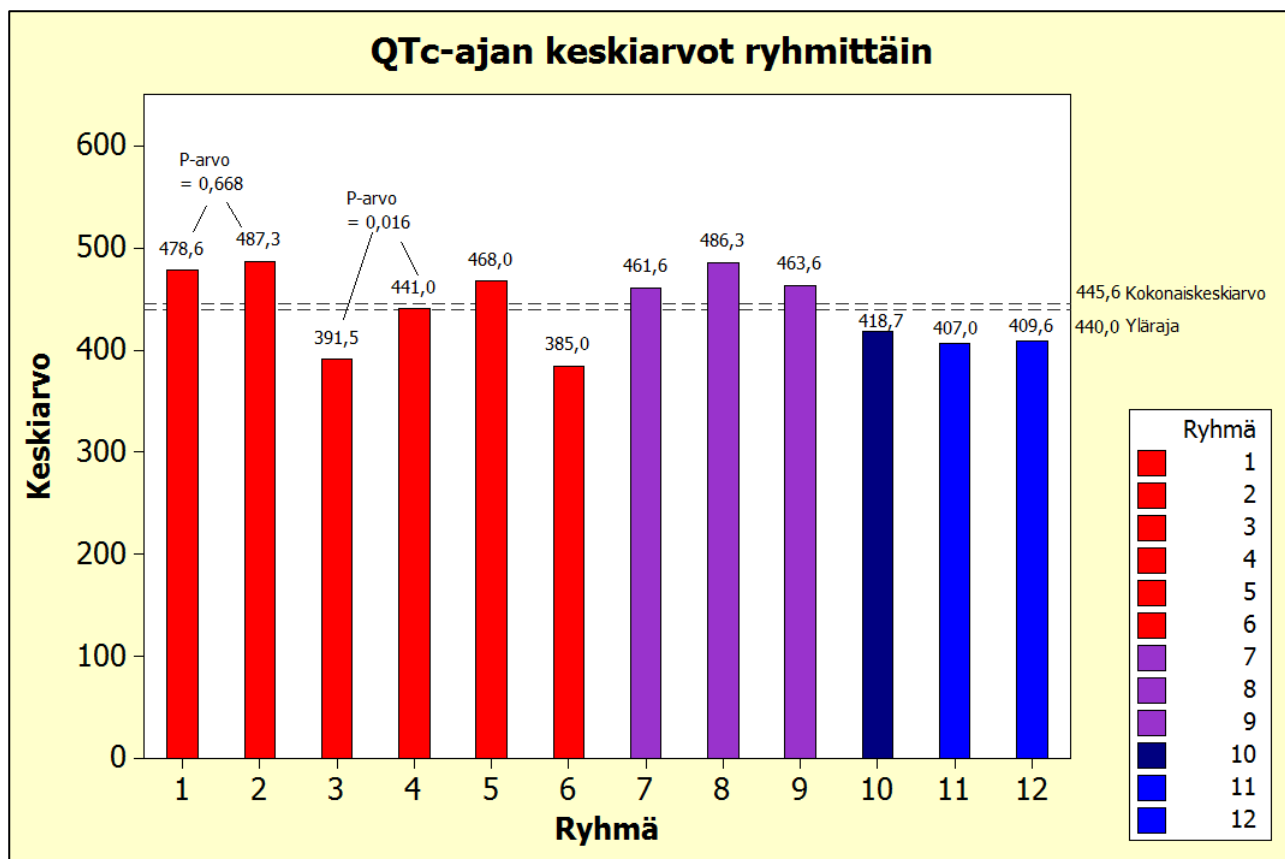
Kuva 5. Sykkeen keskiarvot ryhmittäin.

Kuvaan 5 merkityt sykkeen viitealueen ala- ja ylärajat on otettu kirjallisuudesta (6). Kaikkien ryhmien havaintojen kokonaiskeskiarvoksi saatiin 67. Ryhmä 3 poikkeaa muista ryhmistä siten, että sen keskiarvo on viitealueen alapuolella. Ryhmässä 3 on vain kaksi potilasta, joista toisella oli EKG:n ottamisen aikana käytössä beetasalpaaja ja syke oli 42. Toisella taas ei ollut käytössä beetasalpaajaa, mutta syke oli kuitenkin hieman alhainen, 48. Kaikkien muiden ryhmien keskiarvot ovat viitealueella.



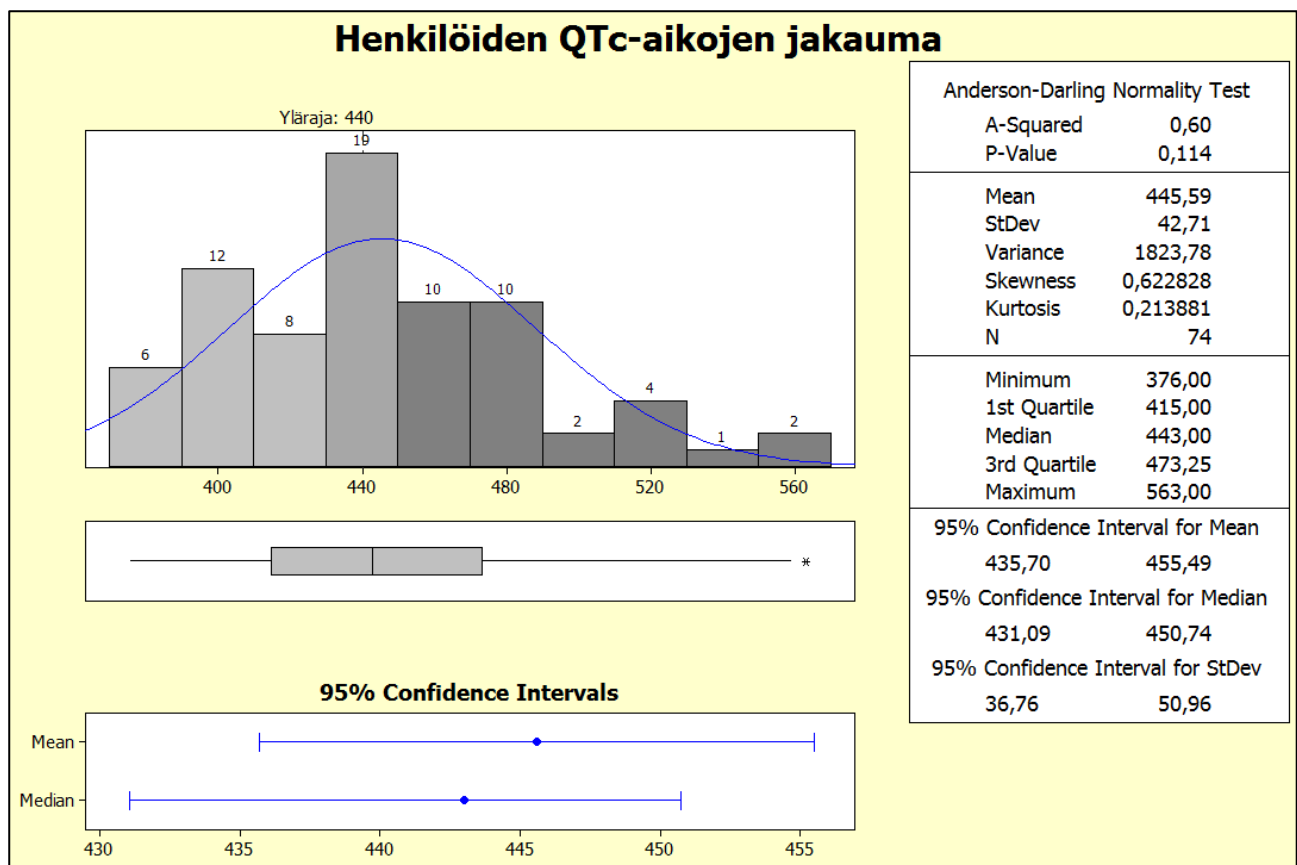
Kuva 6. Sykkeiden jakauma tutkimusaineistossa.

Kuvasta 6 nähdään, että tarkastelujoukon tulokset näyttävät olevan peräisin normaalijakautuneesta populaatiosta ($p\text{-arvo} > 0,05$). Yhteensä 7 henkilön syke on alittanut alarajan ja kahden henkilön syke ylittänyt ylärajan. Ryhmän 3 potilaiden lisäksi syke on ollut alhainen 5 muulla potilaalla (ryhmissä 1,8,10,11,12), joista kolmella on ollut beetasalpaaja käytössä. Tavallista korkeampi syke on ollut yhdellä potilaalla ryhmässä 10 ja yhdellä ryhmässä 12.



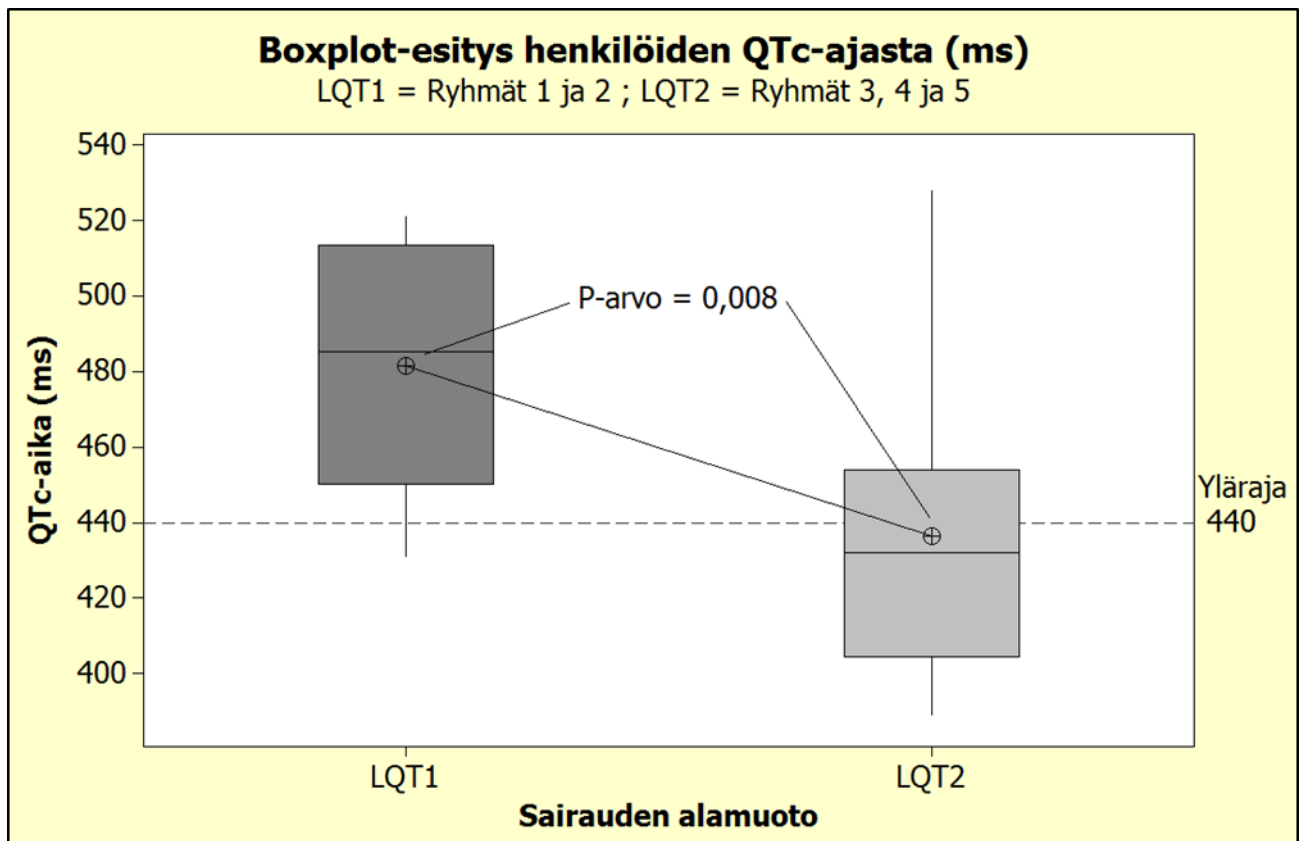
Kuva 7. QTc-ajan keskiarvot ryhmittäin.

Tässä tutkimuksessa normaalin QTc:n ylärajana pidettiin kuvaan 7 merkittyä arvoa 440 ms, joka on otettu kirjallisuudesta (4). Kaikkien ryhmien kaikkien havaintojen kokonaiskeskiarvoksi saatiin 445,6 ms (kuva 7). Eri valtamutaatioryhmiä vertailtaessa (ryhmät 1-4) havaitaan, että ryhmien 1 ja 2 keskiarvot ylittävät ylärajan tilastollisesti merkittävästi (yksisuuntaisen t-testin vastaavat p-arvot 0,004 ja 0,044), ryhmän 4 keskiarvo ei poikkea ylärajasta tilastollisesti merkittävästi (yksisuuntaisen t-testin p-arvo 0,454) ja ryhmän 3 keskiarvo on viitealueella. LQT1-FinA:n ja -FinB:n kantajien eli ryhmien 1 ja 2 QTc:n keskiarvojen välillä ei ollut havaittavissa tilastollisesti merkittävää eroa (p-arvo = 0,668). Sen sijaan LQT2-FinA:n ja -FinB:n kantajien eli ryhmien 3 ja 4 QTc:n keskiarvojen välillä oli havaittavissa tilastollisesti merkittävä ero (p-arvo = 0,016). On kuitenkin huomattava, että ryhmissä 1-4 havaintojen lukumäärät ovat erilaiset (Taulukko 2).



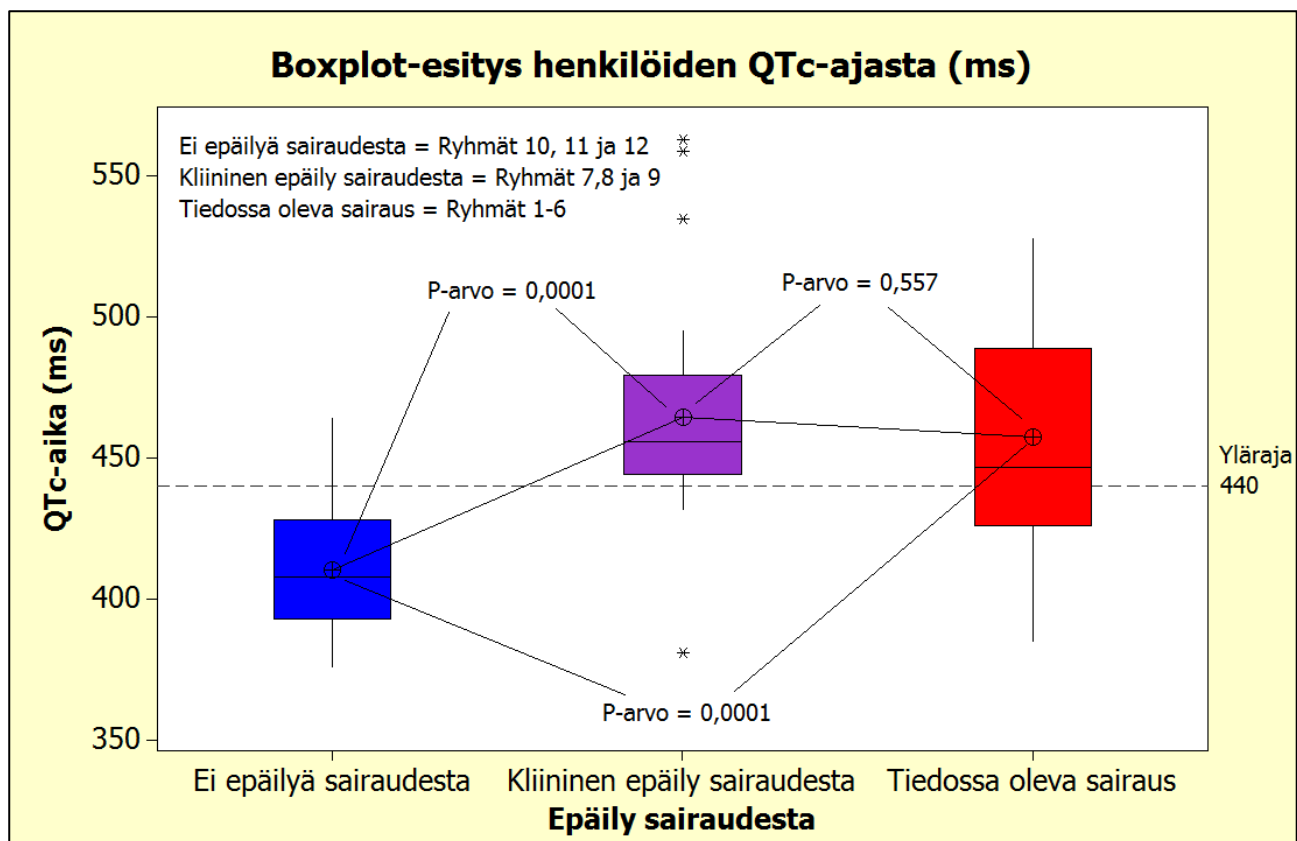
Kuva 8. QTc-aikojen jakauma tutkimusaineistossa.

Kuvasta 8 nähdään, että tarkastelujoukon tulokset näyttävät olevan peräisin normaalijakautuneesta populaatiosta (p -arvo = 0,114). Ylärajan ylittäneitä tuloksia on ollut 54,1 %:lla joukosta eli hieman yli puolella potilaista QTc on ollut poikkeava. Loput tulokset ovat olleet viitealueella.



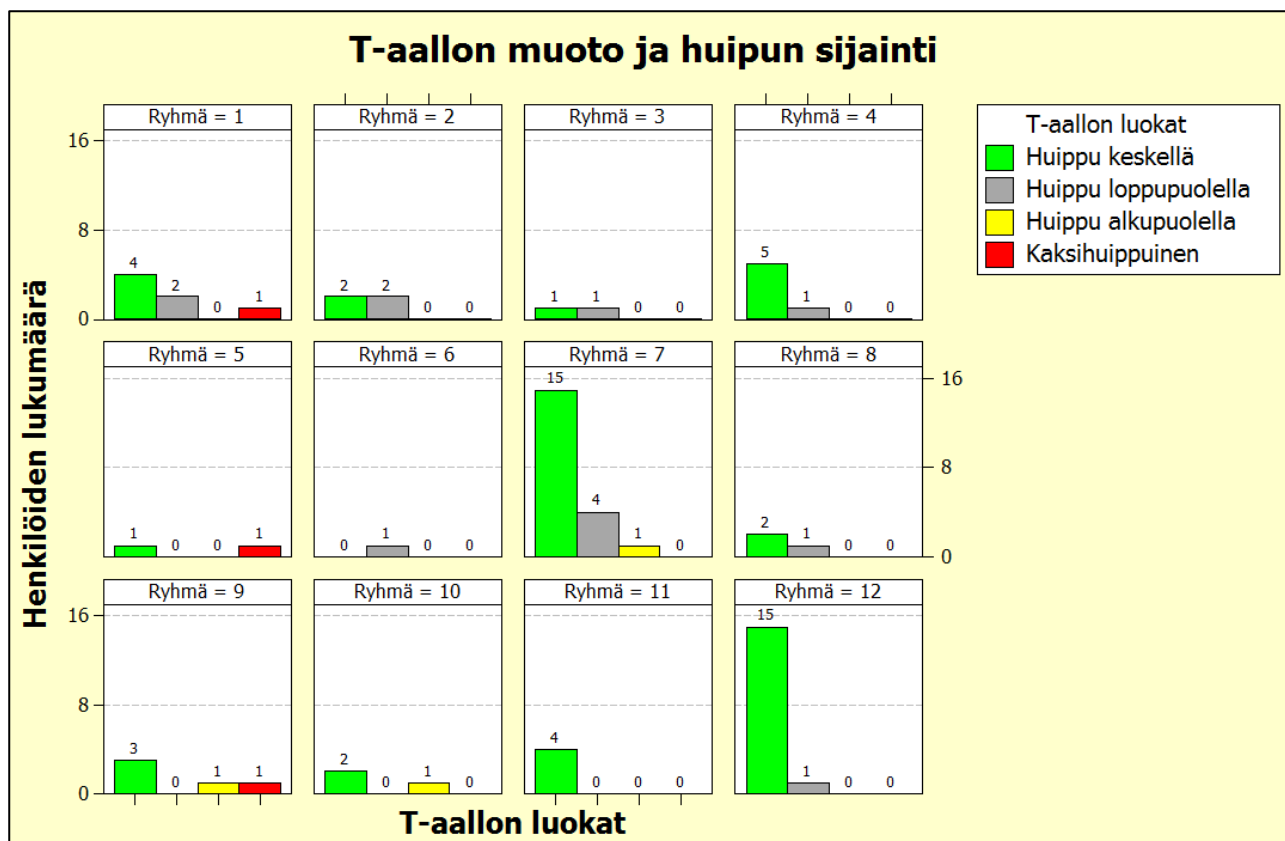
Kuva 9. Boxplot-esitys henkilöiden QTc-ajasta taudin alamuodoissa LQT1 ja LQT2. Ryhmät 1 ja 2 on yhdistetty (LQT1) ja vastaavasti ryhmät 3-5 (LQT2).

Kuvassa 9 on siis yhdistetty ryhmät 1 ja 2 yhdeksi ryhmäksi ja ryhmät 3,4 ja 5 toiseksi ryhmäksi. Molempien ryhmien tulokset ovat peräisin normaalijakautuneesta populaatiosta (p-arvot 0,520 ja 0,378). Vastaavasti molempien ryhmien vaihtelut ovat tämän havaintojoukon perusteella yhtäläiset (p-arvot 0,350 ja 0,585). LQT1-ryhmän ja LQT2-ryhmän QTc:n keskiarvojen välillä on havaittavissa tilastollisesti merkittävä ero (p-arvo = 0,008). LQT1-ryhmässä $n = 12$ ja LQT2-ryhmässä $n = 10$.



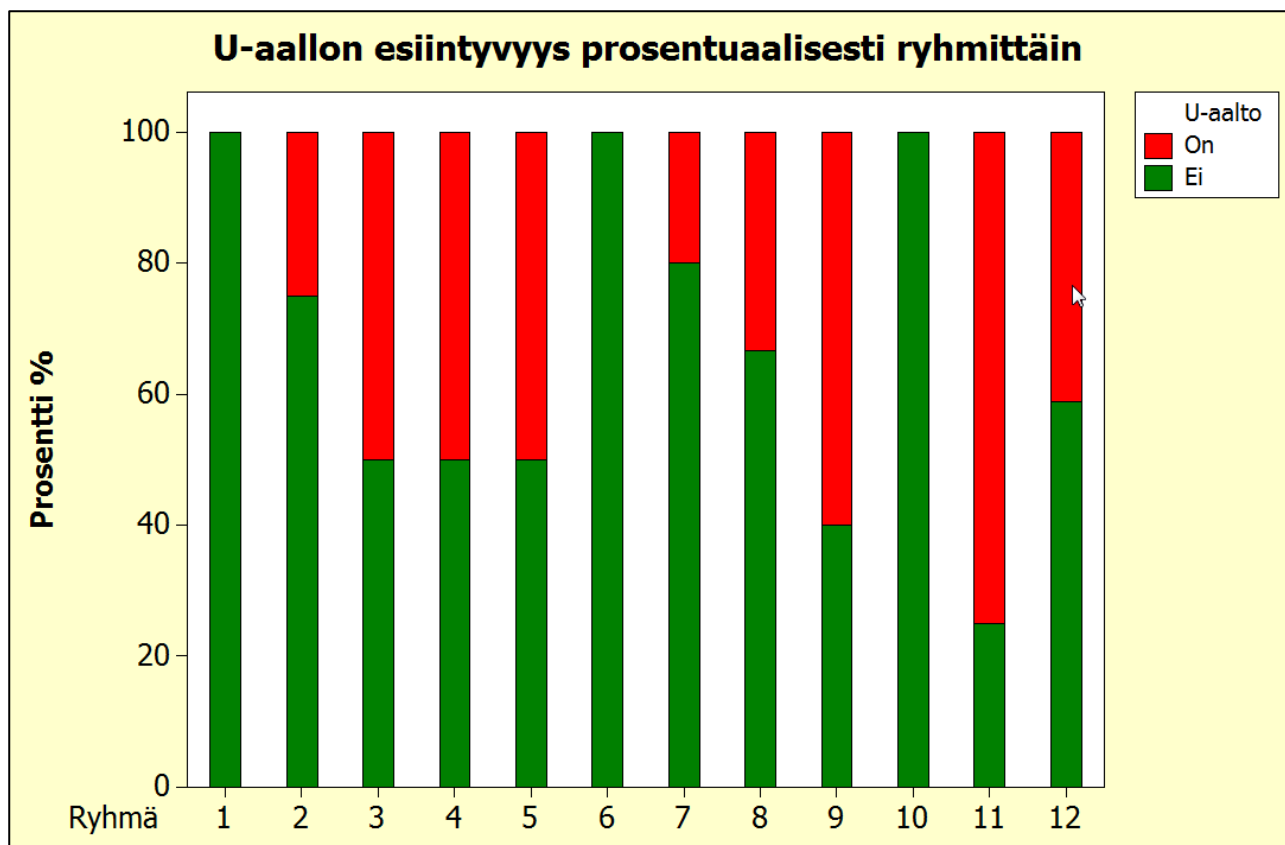
Kuva 10. Boxplot-esitys henkilöiden QTc-ajoista. Alkuperäiset ryhmät on yhdistetty siten, että molekyyligeneettisesti varmennetut henkilöt muodostavat oman ryhmänsä (punainen); ne, joilla on kliininen epäily LQTS:sta oman ryhmänsä (violetti) ja ne, joilla ei ole epäilyä LQTS:sta oman ryhmänsä (sininen).

Kuvassa 10 on yhdistetty yhdeksi ryhmäksi ne potilaat, joiden geenitestin tulos oli positiivinen eli sairaus on tiedossa (ryhmät 1-6, $n = 23$). Ne, joilla geenitestin tulos oli negatiivinen, on jaettu kahteen eri ryhmään: niihin, joilla on kliininen epäily LQTS:sta (ryhmät 7-9, $n = 28$) ja niihin, joilla epäilyä LQTS:sta ei ole (ryhmät 10-12, $n = 23$). Ryhmän, jossa on kliininen epäily sairaudesta, tulokset eivät ole tämän havaintojoukon perusteella peräisin normaalisti jakautuneesta populaatiosta ($p < 0,05$). Kahden muun ryhmän tulokset ovat peräisin normaalisti jakautuneesta populaatiosta (p -arvot 0,551 ja 0,596). Havaintojoukon vaihtelu ryhmässä, jossa ei ole epäilyä sairaudesta, on tilastollisesti merkittävästi pienempi kuin vaihtelu kahdessa muussa ryhmässä. Ryhmän, jossa on tiedossa oleva sairaus ja ryhmän, jossa on kliininen epäily sairaudesta, QTc:n keskiarvojen välillä ei ole tilastollisesti merkittävää eroa (p -arvo = 0,557). Sen sijaan ryhmän, jossa ei ole epäilyä sairaudesta, QTc:n keskiarvo poikkeaa tilastollisesti merkittävästi sekä ryhmästä, jossa on kliininen epäily (p -arvo = 0,0001) että ryhmästä, jossa on tiedossa oleva sairaus (p -arvo = 0,0001).



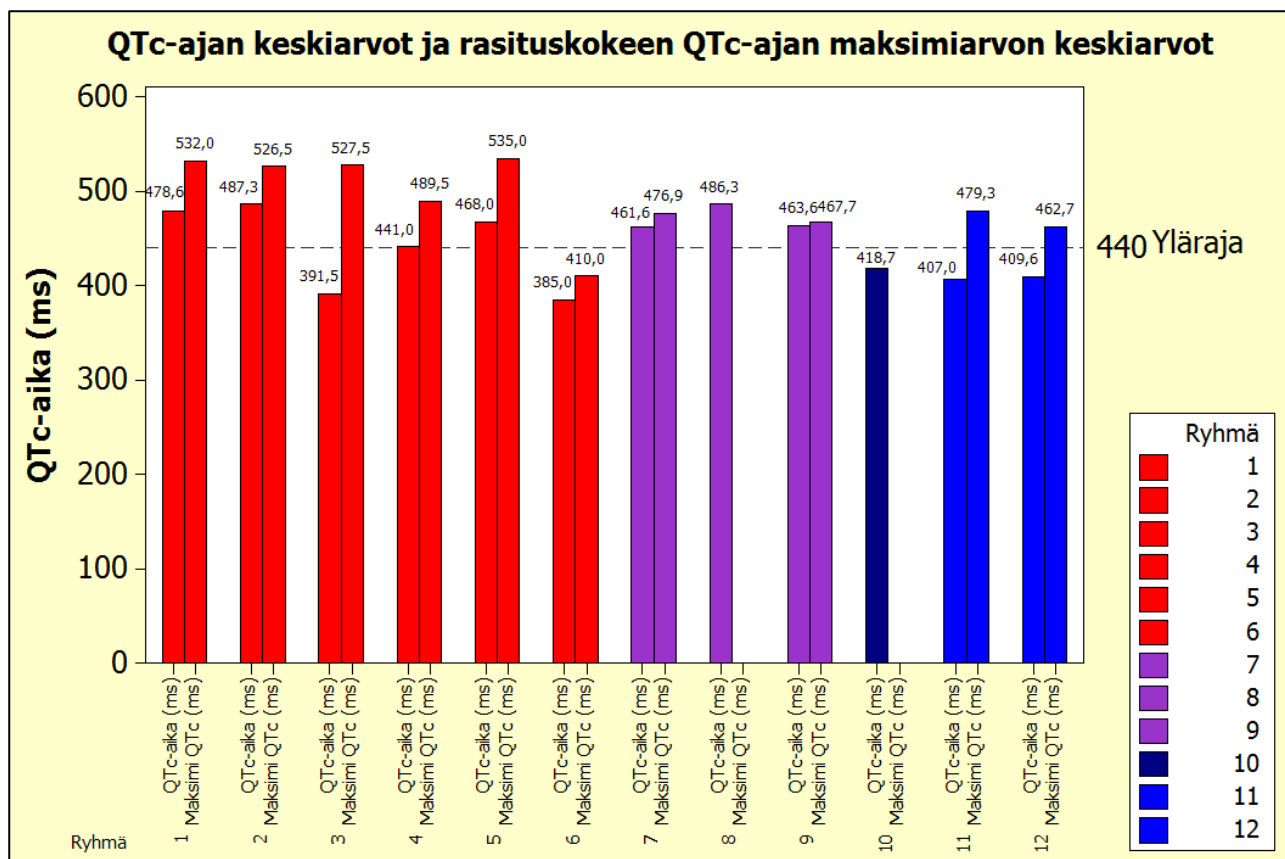
Kuva 11. T-aallon muoto ja huipun sijainti ryhmittäin.

T-aallon suhteen ryhmä 1 (LQT1-FinA) eroaa ryhmästä 2 (LQT1-FinB) siten, että ryhmässä 1 on havaittu yksi kaksihuippuinen T-aalto (14 %:lla), kun taas ryhmässä 2 niitä ei ole ollut lainkaan (kuva 11). Ryhmässä 1 T-aallon huippu on ollut loppupuolella 29 %:lla, ryhmässä 2 sen sijaan 50 %:lla. Ryhmissä 3 (LQT2-FinA) ja 4 (LQT2-FinB) ei ole kummassakaan havaittu kaksihuippuista T-aaltoa. Ryhmässä 3 huippu on ollut loppupuolella 50 %:lla, ryhmässä 4 sen sijaan 17 %:lla. Ryhmässä 5 (LQT2:n muut mutaatiot) on havaittu yksi kaksihuippuinen T-aalto (50 %:lla). Niissä ryhmissä, joissa on kliininen epäily LQTS:sta, on myös havaittu yksi kaksihuippuinen T-aalto (ryhmässä 9 14 %:lla). Ryhmässä 7 T-aallon huippu on ollut loppupuolella 20 %:lla, ryhmässä 8 yhteensä 33 %:lla. Ryhmässä 9 ei ole ollut yhdelläkään potilaalla T-aallon huippu loppupuolella. Ryhmissä 10, 11 ja 12 ei ole havaittu yhtään kaksihuippuista T-aaltoa. Ryhmissä 10 ja 11 ei ole myöskään yhtään potilasta, jolla huippu olisi loppupuolella. Ryhmässä 12, jossa osa on siis täysin terveitä kontrolleja, huippu on ollut loppupuolella ainoastaan yhdellä potilaalla eli 6 %:lla ryhmän potilaista.



Kuva 12. U-aallon esiintyvyys prosentuaalisesti ryhmittäin.

U-aallon suhteen LQT1-FinA –ryhmä (ryhmä 1) eroaa LQT1-FinB –ryhmästä (ryhmä 2) siten, että siinä U-aaltoa ei ole ollut yhdelläkään potilaalla (kuva 12). Ryhmässä 2 U-aallon esiintyvyys on 25 %. LQT2-ryhmien välillä ei ole eroa, sillä U-aallon esiintyvyys on sama (50 %) ryhmissä 3,4 ja 5. U-aaltoa on esiintynyt myös kaikissa niissä ryhmissä, joissa on kliininen epäily LQTS:sta. Ryhmässä 7 U-aallon esiintyvyys on 20%, ryhmässä 8 se on 33% ja ryhmässä 9 se on 60%. Ryhmässä 9 esiintyvyys on siis suurempi kuin missään niistä ryhmistä, joissa geenitesti on positiivinen. CPVT-ryhmässä (ryhmä 10) ei ole yhdelläkään potilaalla ollut U-aaltoa. Ryhmässä 11 U-aallon esiintyvyys on suurempi kuin missään muussa ryhmässä (75 %), mikä saattaa johtua siitä, että kaikilla kyseisen ryhmän potilailla oli ollut toistuvia VT-pyrähdyksiä. Ryhmässä 12 U-aallon esiintyvyys on 41%. Näistä kahdella potilaalla on ollut kertaalleen VT-pyrähdys. U-aalto saattaa liittyä rytmihäiriöalttiuteen, mutta nuorilla henkilöillä se voi ilmetä ilman sydänvikaakin (6).



Kuva 13. Levossa otetun EKG:n QTc-ajan keskiarvot ja rasituskokeen QTc-ajan maksimiaron keskiarvot.

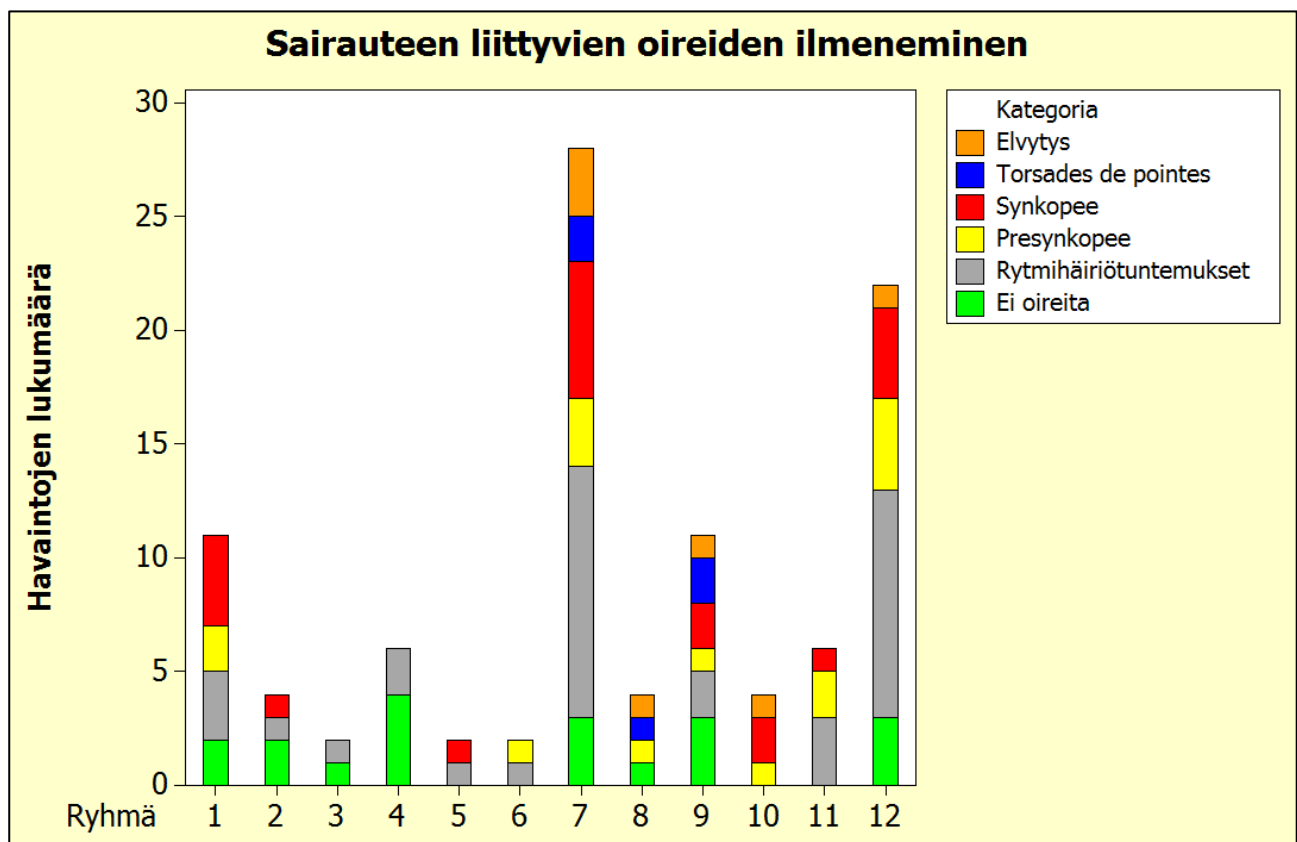
Rasituskokeen tulosten havaintomäärät ovat pienemmät kuin levossa otetun EKG:n tulosten havaintomäärät (Kuva 13, Talukko 2) Ryhmässä 1 rasituskokeen QTc-ajan maksimiaron keskiarvon ja levossa mitatun QTc-ajan keskiarvon välinen erotus on 53.4 ms, ryhmässä 2 se on puolestaan 39.2 ms. Ryhmässä 3 kyseinen erotus on 136 ms, kun taas ryhmässä 4 se on vain 48,5 ms. Ryhmässä 5 erotus on 67 ms. LQT2-FinA:n kantajien ryhmän (ryhmä 3) ja LQT2:n muiden mutaatioiden kantajien ryhmän (ryhmä 5) erotukset olivat siis suurempia kuin kummankaan LQT1-mutaation kantajien ryhmän (ryhmät 1-2). LQT2-FinB:n kantajien ryhmän (ryhmä 4) erotus oli suurempi kuin LQT1-FinB:n (ryhmä 2) kantajien erotus. Ryhmässä 7 erotus on 15.3 ms ja ryhmässä 9 se on 4.1 ms eli näissä molemmissa ryhmissä erotus on pienempi kuin niissä ryhmissä, joissa geenitestin tulos on positiivinen (ryhmät 1-6). Ryhmän 8 potilaiden rasituskokeen tuloksia ei ollut saatavilla. Ryhmissä 11 ja 12 levossa otetun EKG:n QTc-ajan keskiarvo on normaali, mutta rasituskokeen QTc:n maksimiarvo sen sijaan poikkeava. Näiden arvojen erotus ryhmässä 11 on 72.3 ms ja ryhmässä 12 se on 53.1 ms. Ryhmän 10 potilaiden rasituskokeen tuloksia ei ollut saatavilla.

Ryhmä	Syke	PQ-aika		QRS-kompleksi		QTc-aika		Maksimi QTc rasisuskokeessa		
	[1/min]	(n)	[s]	(n)	[s]	(n)	[ms]	(n)	[ms]	(n)
1	63	8	0,17	8	0,08	8	478,6	8	532	4
2	63	4	0,15	4	0,08	4	487,3	4	526,5	2
3	45	2	0,17	2	0,06	2	391,5	2	527,5	2
4	68	6	0,15	6	0,08	6	441	6	489,5	4
5	71	2	0,13	2	0,08	2	468	2	535	2
6	79	1	0,14	1	0,08	1	385	1	410	1
7	71	20	0,15	20	0,08	20	461,6	20	476,9	9
8	67	3	0,17	3	0,07	3	486,3	3	-	0
9	68	5	0,16	5	0,08	5	463,6	5	467,7	3
10	67	3	0,14	3	0,07	3	418,7	3	-	0
11	57	4	0,16	4	0,07	4	407	4	479,3	3
12	69	16	0,17	16	0,08	16	409,6	16	462,7	3
Viitearvot	50-100	0,12-0,2		< 0,12		< 440		< 440		

Taulukko 2. Sykkeen, PQ-ajan, QRS-kompleksin, QTc-ajan ja rasisuskokeen QTc-ajan maksimiarvon keskiarvot sekä havaintojen lukumäärä (n).

Taulukosta 2 nähdään, että PQ-ajan ja QRS-kompleksin keskiarvot ovat kaikissa ryhmissä viitealueella. PQ-ajan tuloksista kaksi alitti viitealueen alarajan (tulokset 0,1 s) ryhmissä 1 ja 10, ja kaksi ylitti viitealueen ylärajan (tulokset 0,22 s) ryhmissä 7 ja 12. QRS-kompleksin tuloksista yksi ylitti ylärajan (tulos 0,16 s) ryhmässä 12.

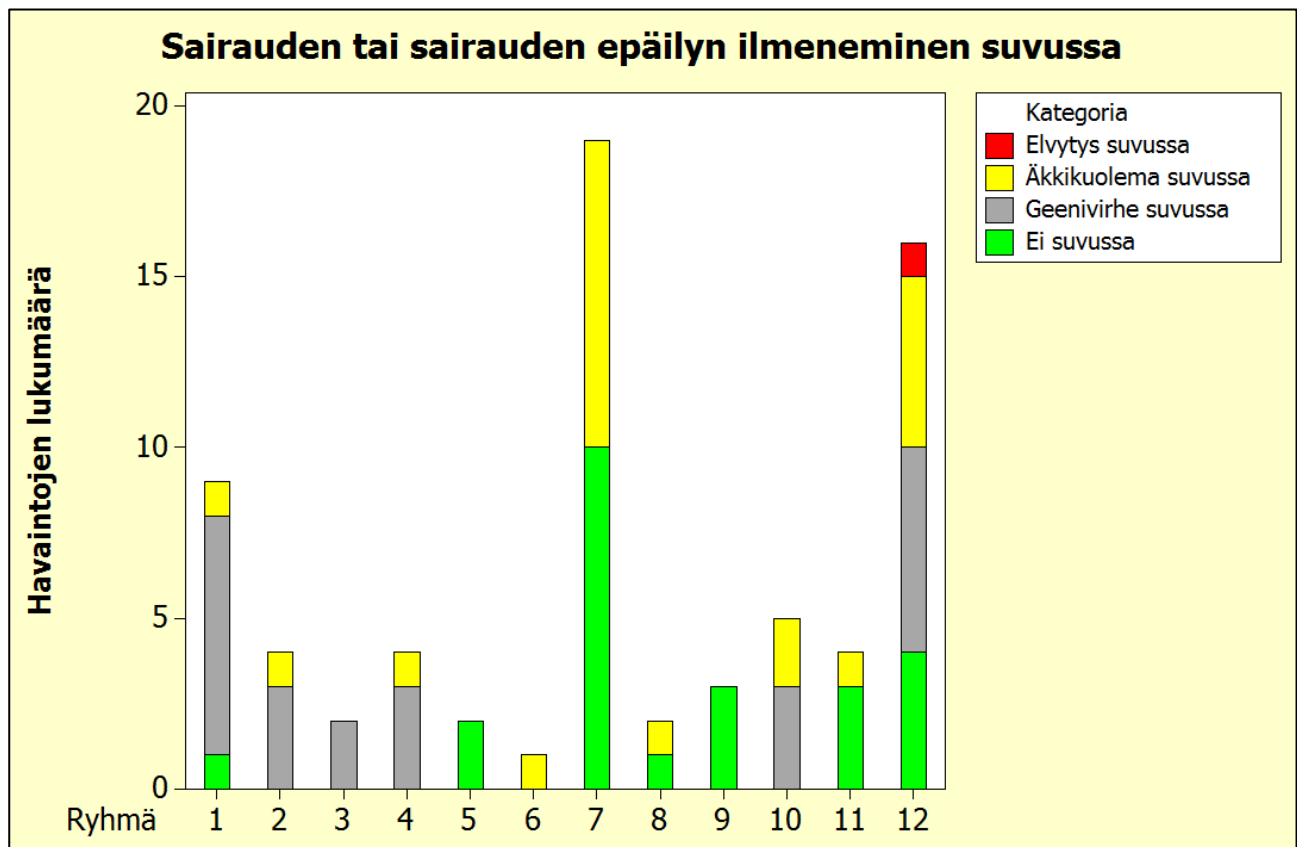
3.2 Oireet



Kuva 14. Tutkittavien sairauskertomuksiin kirjattuja oireita.

Kuvassa 14 on henkilöiden kertomien kliinisten oireiden lukumäärät ryhmittäin. Yhdellä potilaalla on saattanut olla useampi kuin yksi oire. Ryhmässä 1 on ollut synkopee 36 %:lla potilaista ja ryhmässä 2 yhteensä 25 %:lla potilaista. Ryhmissä 3 ja 4 sen sijaan ei ole yhdelläkään potilaalla ollut synkopeeta. Ryhmissä 1-4 ei ole ketään elvytetty, eikä myöskään kääntyvien kärkien kammiotakykardiaa ole kenelläkään todettu monitorilta. Ryhmässä 5 on yhdellä potilaalla ollut synkopee (50 %:lla). Ryhmät 7,8 ja 9 eroavat kaikista muista ryhmistä siten, että niissä on ollut potilaita, joilla on todettu monitorilla kääntyvien kärkien kammiotakykardia (ryhmässä 7: 7,1 %, ryhmässä 8: 25 %, ryhmässä 9: 18,2 %). Kaikissa näissä kolmessa ryhmässä on myös potilaita, joita on elvytetty (ryhmässä 7: 10,7 %, ryhmässä 8: 25 %, ryhmässä 9: 9,1 %). Ryhmissä 10, 11 ja 12 on kaikissa potilaita, joilla on ollut synkopee. On huomattava, että synkopee voi johtua monista eri syistä (14). Ryhmissä 10 ja 12 on myös potilaita, joita on elvytetty (ryhmässä 10: 25 %, ryhmässä 12: 4,5 %).

3.3 Sairaus suvussa



Kuva 15. Perinnöllisen sydänsairauden tai sen epäilyn ilmeneminen suvussa.

Kuvassa 15 on esitetty perinnöllisiin sydänsairauksiin liittyvien eri havaintojen lukumäärät. Yhdellä potilaalla on voinut olla useampi kuin yksi havainnoista. Suvussa todettu geenivirhe tarkoittaa tässä tutkimuksessa joko LQTS-geenivirhettä tai CPVT-geenivirhettä. Kaikkien ryhmän 10 potilaiden suvussa todettu geenivirhe on ollut CPVT-geenivirhe ja kaikkien muiden ryhmien sen sijaan LQTS-geenivirhe. Ryhmässä 1 on todettu geenivirhe suvussa 78 %:lla potilaista, ryhmässä 2 75 %:lla potilaista. Ryhmässä 1 on todettu äkkikuolema suvussa 11 %:lla ja ryhmässä 2 25%:lla. Ryhmä 1 eroaa ryhmästä 2 siten, että siinä 11 %:lla potilaista ei ole sairautta tai sen epäilyä suvussa. Ryhmässä 3 on todettu geenivirhe suvussa 100 %:lla potilaista, ryhmässä 4 75 %:lla potilaista. Ryhmässä 3 ei ole ollut lainkaan äkkikuolemia suvussa, ryhmässä 4 sen sijaan niitä on ollut 25 %:lla. Ryhmät 5 ja 6 poikkeavat valtamutaatioryhmistä (ryhmät 1-4) siten, että niissä ei ole lainkaan potilaita, joilla olisi todettu geenivirhe suvussa. Ryhmän 5 potilailla ei ole ollut sairautta tai sen epäilyä suvussa, ryhmässä 6 sen sijaan on todettu äkkikuolema sukulaisella. Ryhmissä 7-9 ei ole yhtenkään potilaan suvussa todettu geenivirhettä. Ryhmässä 7 53 %:lla ei ole suvussa sairautta tai sen epäilyä, 47 %:lla on ollut äkkikuolema suvussa. Ryhmässä 8 50 %:lla ei ole suvussa sairautta tai

sen epäilyä, 50 %:lla on ollut äkkikuolema suvussa. Ryhmässä 10 on kaikilla potilailla todettu CPVT-geenivirhe suvussa, ja lisäksi 40 %:lla on todettu äkkikuolema suvussa. Ryhmässä 11 ei kenelläkään ole todettu geenivirhettä suvussa, äkkikuolema suvussa on kuitenkin ollut 25 %:lla. Ryhmässä 12 on 38 %:lla todettu geenivirhe suvussa. Tämä johtuu siitä, kyseisessä ryhmässä on 5 potilasta, joille on tehty geenitesti pelkästään LQTS-mutaatiota kantavan sukulaisen vuoksi. Äkkikuolemia suvussa on tässä ryhmässä ollut 31 %:lla. Ryhmä 12 on ainoa ryhmä, jossa on todettu elvytys sukulaisella.

3.4 Sydämen ultraäänitutkimus

Ryhmä	(n)	Septum [mm]	Takaseinä [mm]	EF [%]	LVEDD [mm]	RV/RA [mmHg]	AO [mm]	LA [mm]
1	6	8,8	8,3	65	47	20,5	29	36
2	4	9,8	9,5	65	49	-	33	38
3	2	8,5	8	69	50	18	34	36
4	6	8,8	8,7	67	51	25	34	36
5	1	7	7	74	48	-	26	25
6	1	10	8,5	59	48	21	-	-
7	17	10	9,8	60	49	15,9	31	37
8	2	10,5	9	41	61	41	36	39
9	5	9,2	8,3	55	47	29,3	28	35
10	3	8	8	68	45	-	29	33
11	4	9	9,3	64	50	17	32	38
12	13	9,8	9,5	62	50	19,8	30	34
Viitearvot		6-11	6-11	59-78	41-60	< 35	22-37	26-42

Taulukko 3. Sydämen ultraäänitutkimuksen mittaustulosten keskiarvot ryhmittäin.

Havaintomäärät (n) on esitetty taulukossa 3 vain kertaalleen, koska ne ovat samat suurimmassa osassa suureista. RV/RA-arvon havaintomäärät ovat kuitenkin paljon pienemmät kuin taulukossa esitetyt luvut (ryhmässä 7 n = 8, ryhmässä 9 n = 4, ryhmässä 12 n = 6 ja muissa ryhmissä n = 0-2). Septumin ja takaseinän läpimitan keskiarvot ovat kaikissa ryhmissä viitealueella. Ejektiofraktion (EF) keskiarvo on poikkeava ryhmässä 8 (41 %), muissa ryhmissä se on normaali. Potilaita ryhmässä 8 on vain kaksi, joista toisella EF on vain 25 %, mihin saattaa olla syynä runsas alkoholin käyttö. Toisella potilaista EF on 57 % eli varsin normaali. Ryhmässä 9 keskiarvo on 55 %. Tässä ryhmässä yhden potilaan EF on vain 40 %. LVEDD-arvon keskiarvo on poikkeava (61) ainoastaan ryhmässä 8. Ryhmän toisella potilaalla arvo on normaali, toisella sen sijaan 68. Poikkeava arvo on sillä potilaalla, jolla EF on 25. Tällä potilaalla on myös poikkeava RV/RA-arvo (41), minkä vuoksi ryhmän 8 RV/RA -arvon keskiarvo on poikkeava. Muut RV/RA-arvon keskiarvot ovat

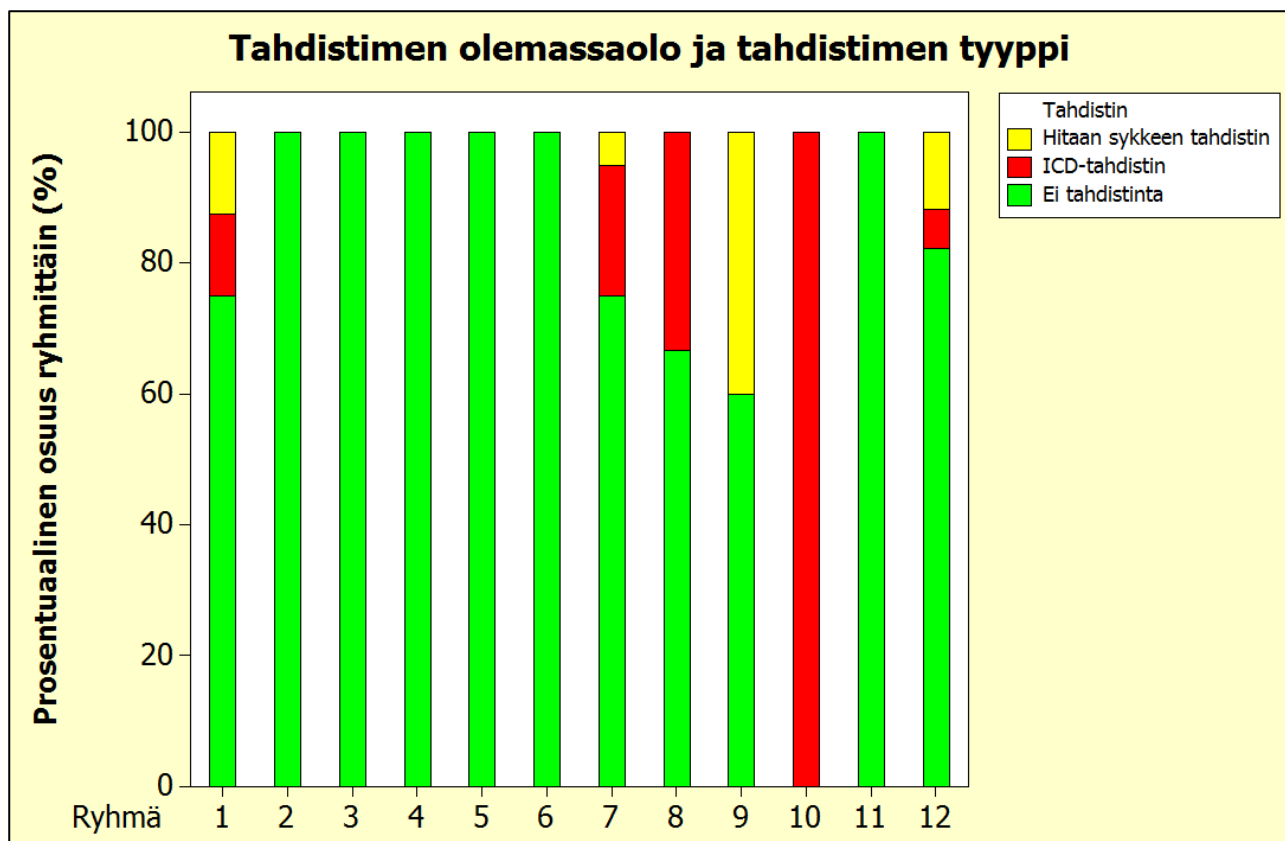
viitealueella. AO–arvon keskiarvot ovat kaikki viitealueella. LA–arvon keskiarvoista vain ryhmän 5 keskiarvo on hieman viitealueen alapuolella (25), mutta muut ovat viitealueella.

3.5 Beetasalpaajalääkitys ja tahdistin

Parametri	Ryhmä	On	Ei	n
Onko β -salpaaja	1	88 %	13 %	8
Onko β -salpaaja	2	75 %	25 %	4
Onko β -salpaaja	3	100 %	0 %	2
Onko β -salpaaja	4	33 %	50 %	5
Onko β -salpaaja	5	100 %	0 %	2
Onko β -salpaaja	6	100 %	0 %	1
Onko β -salpaaja	7	80 %	10 %	18
Onko β -salpaaja	8	67 %	0 %	2
Onko β -salpaaja	9	60 %	40 %	5
Onko β -salpaaja	10	100 %	0 %	3
Onko β -salpaaja	11	100 %	0 %	4
Onko β -salpaaja	12	47 %	12 %	10

Taulukko 4. Beetasalpaajalääkityksen käyttö (%) ryhmittäin.

Kaikilla potilailla ei ollut sairauskertomuksessa tietoja lääkityksestä. Potilaista osalle on aloitettu beetasalpaaja rytmihäiriöriskin vuoksi, osalle sen sijaan verenpainelääkkeeksi tai muusta syystä (Taulukko 4). Ryhmässä 1 on useammalla potilaalla (88 %:lla) beetasalpaaja käytössä kuin ryhmässä 2 (75 %:lla). Ryhmässä 3 on 100 %:lla potilaista käytössä beetasalpaaja, kun taas ryhmässä 4 vain 33 %:lla. Ryhmässä 5 ja 6 on kaikilla beetasalpaaja. Niissä ryhmissä, joissa on kliininen epäily LQTS:sta, on kaikissa suurimmalla osalla käytössä beetasalpaaja (ryhmässä 7: 80 %:lla, ryhmässä 8: 67 %:lla, ryhmässä 9: 60 %:lla). Ryhmissä 10 ja 11 on kaikilla käytössä beetasalpaaja ja ryhmässä 12 yhteensä 47 %:lla potilaista.



Kuva 16. Tahdistinhoidon yleisyys (%) ryhmittäin.

Kuvassa 16 on esitetty osuudet prosentuaalisesti. Ryhmässä 1 on 13 %:lla hitaan sykkeen tahdistin ja 13 %:lla (yhdellä potilaalla) ICD-tahdistin. ICD-tahdistin oli asennettu siksi, että potilaalla oli ollut beetasalpaajäläkityksen aikana useasti synkopee. Ryhmästä 1 poiketen ryhmässä 2 ei ole kenelläkään tahdistinta. Myöskään ryhmissä 3-6 ei ole kenelläkään tahdistinta. Ryhmässä 7 on 20 %:lla potilaista (4 potilasta) ICD-tahdistin. Näistä potilaista kahdella on todettu torsades de pointes ja kahta on elvytetty kammiovärinästä. Ryhmässä 8 on 33 %:lla (yhdellä potilaalla) ICD-tahdistin. Kyseisellä potilaalla on todettu torsades de pointes. Ryhmässä 9 ei ole kenelläkään ICD-tahdistinta, mutta hitaan sykkeen tahdistin on 40 %:lla. Ryhmän 10 kaikilla potilailla on ICD-tahdistin CPVT:n vuoksi. Ryhmässä 11 kenelläkään ei ole tahdistinta. Ryhmässä 12 yhteensä 12 %:lla potilaista on hitaan sykkeen tahdistin ja 6 %:lla eli yhdellä potilaalla ICD-tahdistin. Potilaalla, jolla on ICD-tahdistin, on sairautena idiopaattinen dilatoiva kardiomyopatia ja häntä on elvytetty kammiovärinästä.

4 POHDINTA

4.1 Tärkeimmät tulokset

Tässä omassa tutkimuksessani tärkeimmät tutkittavat asiat olivat QTc-aika levossa ja rasituskokeessa, T-aallon muoto ja U-aallon esiintyvyys sekä sairauteen liittyvien oireiden esiintyvyys. Lisäksi tutkin sairauden esiintyvyyttä suvussa. Kun levossa otetun EKG:n QTc:n keskiarvoja vertailtiin eri valtamutaatioryhmien kesken, saatiin tulokseksi, että LQT1-FinA:n kantajien ryhmän ja LQT1-FinB:n kantajien ryhmän QTc:n keskiarvojen (FinA: 478,6 ms ja FinB: 487,3 ms) välillä ei ole havaittavissa tilastollisesti merkittävää eroa (p-arvo = 0,668). Sen sijaan LQT2-FinA:n kantajien ryhmän QTc:n keskiarvo (391,5 ms) oli tilastollisesti merkittävästi pienempi kuin LQT2-FinB:n kantajien ryhmän QTc:n keskiarvo (441,0 ms) (p-arvo = 0,016). On kuitenkin huomattava, että näissä neljässä ryhmässä tutkimushenkilöitä oli melko vähän ja lisäksi ryhmäkoot olivat erilaiset (Taulukko 2). Vuonna 2004 Fodstad työtovereineen tutki suomalaisia valtamutaatiota ja he saivat tulokseksi, että LQT1-FinA:n kantajien QTc:n keskiarvo oli 462 ± 38 ms (n = 508), LQT1-FinB:n kantajien 470 ± 31 ms (n = 55), LQT2-FinA:n kantajien 463 ± 45 ms (n = 90), LQT2-FinB:n kantajien 459 ± 40 ms (n = 30) (3). LQT2-FinA:n kantajien QTc:n keskiarvo oli kyseisessä tutkimuksessa siis suurempi kuin LQT2-FinB:n kantajien (3), toisin kuin omassa tutkimuksessani. Edellä mainitussa tutkimuksessa LQT2-mutaatioiden kantajien keskiarvot olivat poikkeavia (3), kun taas omassa tutkimuksessani LQT2-FinA:n kantajien keskiarvo oli viitealueella ja LQT2-FinB:n kantajien keskiarvo poikkesi vain hieman QTc:n ylärajasta. Vuonna 2006 Fodstad työtovereineen sai tutkimuksessaan tulokseksi, että LQT1-FinB:n kantajilla QTc:n keskiarvo oli 464 ms ja LQT2-FinB:n kantajilla QTc:n keskiarvo oli 448 ms (13). Kyseisessä tutkimuksessa LQT1-FinB:n kantajilla QTc:n keskiarvo oli siis suurempi kuin LQT2-FinB:n kantajilla (13), ja samansuuntainen tulos oli myös omassa tutkimuksessani. Vuonna 2009 Marjamaa työtovereineen sai tulokseksi, että LQT1-FinA:n kantajilla QTc oli 50 ms pidempi ja LQT2-FinB:n kantajilla 22 ms pidempi kuin verrokeilla (3). Myös omassa tutkimuksessani LQT1-FinA:n kantajien QTc:n keskiarvo oli suurempi kuin LQT2-FinB:n kantajien.

Tässä omassa tutkimuksessani lepo-EKG:n QTc-aikoja vertailtaessa yhdistettiin lisäksi kaikki LQT1-mutaation kantajat omaksi ryhmäkseen ja kaikki LQT2-mutaation kantajat omaksi ryhmäkseen. LQT1-ryhmään kuului sekä LQT1-FinA:n että LQT1-FinB:n kantajat (n = 12) ja LQT2-ryhmään LQT2-FinA:n ja LQT2-FinB:n kantajat sekä yksi LQT2-G572S-mutaation kantaja ja yksi LQT2-L1045F-mutaation kantaja (n = 10). Kun LQT1-ryhmän ja LQT2-ryhmän QTc:n

keskiarvoja verrattiin keskenään, saatiin tulokseksi, että LQT1-ryhmän QTc:n keskiarvo (481,5 ms) on tilastollisesti merkittävästi suurempi kuin LQT2-ryhmän keskiarvo (436,5 ms) (p-arvo 0,008). Molempien ryhmien tulokset olivat peräisin normaalijakautuneesta populaatiosta (p-arvot 0,520 ja 0,378). Vastaavasti molempien ryhmien vaihtelut olivat havaintojoukkojen perusteella yhtäläiset (p-arvot 0,350 ja 0,585).

Lepo-EKG:n QTc-aikoja vertailtaessa tässä omassa tutkimuksessani yhdistettiin lisäksi yhdeksi ryhmäksi kaikki molekyyligeneettisesti varmennetut potilaat (n = 23), yhdeksi ryhmäksi potilaat, joilla on kliininen epäily LQTS:sta (n = 28) sekä yhdeksi ryhmäksi potilaat, joilla epäilyä ei ole (n = 23). Molekyyligeneettisesti varmennettujen potilaiden sekä niiden, joilla on kliininen epäily LQTS:sta, QTc:n keskiarvojen välillä ei havaittu tilastollisesti merkittävää eroa (p-arvo = 0,557). Sen sijaan ryhmän, jossa ei ole epäilyä LQTS:sta, QTc:n keskiarvo oli tilastollisesti merkittävästi pienempi kuin ryhmän, jossa on kliininen epäily LQTS:sta (p-arvo = 0,0001) ja ryhmän, jossa on molekyyligeneettisesti varmennettuja potilaita (p-arvo = 0,0001). On kuitenkin otettava huomioon, että ryhmän, jossa on kliininen epäily LQTS:sta, tulokset eivät olleet tämän havaintojoukon perusteella peräisin normaalisti jakautuneesta populaatiosta ($p < 0,05$). Lisäksi havaintojoukon vaihtelu ryhmässä, jossa ei ole epäilyä LQTS:sta, oli tilastollisesti merkittävästi pienempi kuin vaihtelu kahdessa muussa ryhmässä.

T-aallon suhteen LQT1-FinA:n kantajien ryhmä erosi tässä omassa tutkimuksessani LQT1-FinB:n kantajien ryhmästä siten, että FinA:n kantajista yhdellä oli havaittu kaksihuippuinen T-aalto (14 %:lla), kun taas FinB:n kantajista sitä ei ollut kenelläkään. LQT1-FinA:n kantajien ryhmässä T-aallon huippu on ollut loppupuoolella 29 %:lla, LQT1-FinB:n kantajien ryhmässä sen sijaan 50 %:lla. Kirjallisuuden mukaan LQT1:lle on tyypillistä myöhäinen T-aallon huippu ja T-aalto voi olla myös kaksiosainen (1). Tässä omassa tutkimuksessani LQT2-FinA:n ja -FinB:n kantajien ryhmissä ei kenelläkään havaittu kaksihuippuista T-aaltoa. LQT2-FinA:n kantajien ryhmässä huippu on ollut loppupuoolella 50 %:lla, LQT2-FinB:n kantajien ryhmässä sen sijaan 17 %:lla. LQT2:n muiden mutaatioiden kantajista (n = 2) toisella, G572S:n kantajalla, havaittiin kaksihuippuinen T-aalto. Kirjallisuuden mukaan LQT2:ssa T-aalto on usein kaksi- tai kolmiosainen (1). Oman tutkimukseni LQT2-FinA- ja LQT2-FinB-ryhmien tulokset siis poikkeavat siitä, mitä kirjallisuudessa on esitetty, koska yhtään kaksihuippuista T-aaltoa ei kyseisissä ryhmissä havaittu.

Tässä omassa tutkimuksessani niissä ryhmissä, joissa potilailla on kliininen epäily LQTS:sta, havaittiin yksi kaksihuippuinen T-aalto sekä myöhäisiä T-aallon huippuja. Kaksihuippuinen T-aalto oli potilaalla, jolla on epäily lääkkeen aiheuttamasta LQTS:sta. Ryhmässä, jossa potilailla on epäily

synnynnäisestä LQTS:sta, T-aallon huippu oli loppupuolella 20 %:lla. Ryhmässä, jossa potilailla on epäily elektrolyyttihäiriön aiheuttamasta LQTS:sta, T-aallon huippu oli loppupuolella 33 %:lla. Ryhmissä, joissa potilailla ei ole epäilyä LQTS:sta, ei havaittu yhtään kaksihuippuista T-aaltoa ja T-aallon huippu oli loppupuolella ainoastaan yhdellä potilaalla. Kyseinen potilas kuului ryhmään, jossa osa on täysin terveitä kontrolleja. Tässä omassa tutkimuksessani oli siis kaksihuippuisia T-aaltoja ja myöhäisiä T-aallon huippuja enemmän molekyyligeneettisesti varmennetuilla sekä niillä, joilla on kliininen epäily LQTS:sta, kuin niillä, joilla ei ole epäilyä LQTS:sta. Nämä tulokset eivät eroa siitä, mitä kirjallisuudessa on esitetty, koska kirjallisuuden mukaan LQTS:lle on tyypillistä T-aallon muodon poikkeavuudet (4). Terveillä henkilöillä T-aalto on normaalisti yksihuippuinen (6).

U-aallon suhteen LQT1-FinA:n kantajien ryhmä erosi tässä omassa tutkimuksessani LQT1-FinB:n kantajien ryhmästä siten, että FinA:n kantajista kenelläkään ei havaittu U-aaltoa. LQT1-FinB:n kantajien ryhmässä U-aallon esiintyvyys oli 25 %. LQT2-ryhmien välillä ei havaittu eroa, sillä U-aallon esiintyvyys oli sama (50 %) ryhmissä kaikissa LQT2-mutaatioiden ryhmissä.

U-aaltoa esiintyi myös kaikissa niissä ryhmissä, joissa potilailla on kliininen epäily LQTS:sta. Ryhmässä, jossa potilailla on epäily synnynnäisestä LQTS:sta, U-aallon esiintyvyys oli 20%. Ryhmässä, jossa potilailla on epäily elektrolyyttihäiriön aiheuttamasta LQTS:sta, esiintyvyys oli 33% . Ryhmässä, jossa potilailla on epäily lääkkeen aiheuttamasta LQTS:sta, U-aallon esiintyvyys oli 60% eli suurempi kuin missään niistä ryhmistä, joissa oli molekyyligeneettisesti varmennettuja potilaita. U-aaltoa esiintyi myös niissä ryhmissä, joissa potilailla ei ole epäilyä LQTS:sta. Ryhmässä, jossa potilailla oli ollut toistuvia VT-pyrähdyksiä, U-aallon esiintyvyys oli 75 % eli suurempi kuin missään muussa ryhmässä. Ryhmässä, jossa osa oli terveitä kontrolleja, U-aallon esiintyvyys oli 41 %. Kirjallisuuden mukaan U-aalto saattaa liittyä rytmihäiriöalttiuteen, mutta nuorilla henkilöillä se voi ilmetä ilman sydänvikaakin (6).

Tässä omassa tutkimuksessani tutkittiin myös aiemmin tehtyjen rasisuskokeiden QTc-arvoja. Rasisuskokeen QTc-ajan maksimiarvon keskiarvo oli kaikissa ryhmissä suurempi kuin lepo-EKG:n QTc:n keskiarvo. LQT1-FinA:n kantajien ryhmässä rasisuskokeen QTc-ajan maksimiarvon keskiarvon ja levossa mitatun QTc-ajan keskiarvon välinen erotus oli 53.4 ms, LQT1-FinB:n kantajien ryhmässä se oli puolestaan 39.2 ms. LQT2-FinA:n kantajien ryhmässä kyseinen erotus oli 136 ms, kun taas LQT2-FinB:n kantajien ryhmässä se oli vain 48,5 ms. LQT2:n muiden mutaatioiden kantajien ryhmän erotus oli 67 ms. LQT2-FinA:n kantajien ryhmän ja LQT2:n muiden mutaatioiden kantajien ryhmän erotukset olivat siis suurempia kuin kummankaan LQT1-mutaation kantajien ryhmän. LQT2-FinB:n kantajien ryhmän erotus oli suurempi kuin LQT1-FinB:n kantajien erotus. Tämän tutkimuksen LQT2-ryhmien tulokset poikkeavat siis siitä, mitä kirjallisuudessa on

esitetty. Kirjallisuuden mukaan alamuodossa LQT1 QT-aika lyhenee niukasti tai jopa paradoksaalisesti pitenee sykkeen nopeutuessa rasitus-EKG:n kuormituksen alussa, kun taas alamuodossa LQT2 QT-aika jopa lyhenee nopeasti, kun syketaajuus kasvaa. (4)

Ryhmässä, jossa potilailla on epäily synnynnäisestä LQTS:sta, rasituskokeen QTc-ajan maksimiarvon keskiarvon ja levossa mitatun QTc-ajan keskiarvon välinen erotus oli 15.3 ms ja ryhmässä, jossa potilailla on epäily lääkkeen aiheuttamasta LQTS:sta, se oli 4.1 ms. Näissä molemmissa ryhmissä erotus oli siis pienempi kuin niissä ryhmissä, joissa on geenitestillä varmennettuja potilaita. Ryhmissä, joissa potilailla ei ole epäilyä LQTS:sta, lepo-EKG:n QTc-ajan keskiarvo oli normaali, mutta rasituskokeen QTc:n maksimiarvo sen sijaan poikkeava. Näiden arvojen erotus ryhmässä, jonka potilailla oli ollut toistuvasti VT, oli 72.3 ms. Ryhmässä, jossa osa on terveitä kontrolleja, erotus oli 53.1 ms. Ryhmien, joissa ei ole epäilyä LQTS:sta, erotukset olivat siis suurempia kuin niiden ryhmien, joiden potilailla on epäily LQTS:sta. Nämä tulokset eroavat siitä, mitä kirjallisuudessa on esitetty. Aiempien tutkimusten perusteella rasituksen jälkeisen palautumisen loppuvaiheen QTc:n avulla saatetaan pystyä erottamaan LQTS-potilaat terveistä henkilöistä (11). $QTc > 445$ ms palautumisen lopussa (4 min rasituksen päätyttyä) on auttanut tunnistamaan LQT1- ja LQT2-potilaita (sensitiivisyys 92 % ja spesifisyys 88 %) (11). Tässä omassa tutkimuksessani rasituskokeen tulokset eivät ole kuitenkaan pelkästään palautumisvaiheen arvoja, vaan joko rasituksen tai palautumisen aikana mitattuja arvoja. Tämän oman tutkimukseni rasituskokeen tulosten arvioinnissa tulee lisäksi ottaa huomioon, että rasituskokeen tulosten havaintomäärät olivat pienemmät kuin lepo-EKG:n tulosten havaintomäärät (Talukko 2).

Tässä omassa tutkimuksessani tutkittiin myös potilaiden sairauskertomuksiin kirjattuja oireita. LQT1-FinA:n kantajien ryhmässä oli ollut synkopee 36 %:lla potilaista ja LQT1-FinB:n kantajien ryhmässä 25 %:lla. Kirjallisuuden mukaan valtamutaatioiden kantajista noin 25- 33 % on oireisia (4). Jos siis oman tutkimukseni LQT1-potilailla otetaan oireista huomioon ainoastaan synkopeet, LQT1-ryhmien oireisten potilaiden osuus ei merkittävästi poikkea siitä, mitä kirjallisuudessa on esitetty. Jos kuitenkin oman tutkimukseni LQT1-potilailla otetaan huomioon myös presynkopeoireet ja rytmihäiriötuntemukset, oli oireisia LQT1-FinA:n kantajien ryhmästä jopa 75 % ja LQT1-FinB:n kantajien ryhmästä 50 %. Omassa tutkimuksessani LQT1-ryhmistä poiketen LQT2-FinA:n ja LQT2-FinB:n kantajien ryhmissä kenelläkään ei ollut ollut synkopeeta. Rytmihäiriötuntemuksia oli kuitenkin ollut LQT2-FinA:n kantajista 50 %:lla ja LQT2-FinB:n kantajista 33 %:lla. LQT2:n muiden mutaatioiden kantajista toisella, G572S:n kantajalla, oli ollut synkopee.

Oireisia potilaita oli myös oman tutkimukseni niissä ryhmissä, joiden potilailla geenitesti oli negatiivinen. Muista ryhmistä poiketen niissä ryhmissä, joissa on kliininen epäily LQTS:sta, oli potilaita, joilla oli todettu kääntyvien kärkien kammiotakykardia monitorilta (7,1 – 25 %:lla). Kyseisissä ryhmissä oli myös potilaita, joita on elvytetty. Kääntyvien kärkien kammiotakykardiaa voivat aiheuttaa synnynnäisen pitkä QT –oireyhtymän lisäksi mm. hypokalemia, hypokalsemia, hypomagnesemia, pitkittynyt paasto ja useat eri lääkeaineet (7). Oman tutkimukseni kaikissa niissä ryhmissä, joissa ei ole epäilyä LQTS:sta, oli potilaita, joilla oli ollut synkopee (24 – 66 %:lla). On huomattava, että synkopee voi johtua monista eri syistä (14).

Tässä omassa tutkimuksessani tutkin myös perinnöllisen sydänsairauden tai sen epäilyn ilmenemistä suvussa. Kaikissa neljässä valtamutaatioryhmässä suurimmalla osalla potilaista oli todettu LQTS-geenivirhe suvussa (LQT1-FinA:n kantajista 78 %:lla, LQT1-FinB:n kantajista 75 %:lla, LQT2-FinA:n kantajista 100 %:lla ja LQT2-FinB:n kantajista 75 %:lla). LQT1-ryhmissä sekä LQT2-FinB:n kantajien ryhmässä oli lisäksi potilaita, joiden suvussa oli todettu äkkikuolema (11 – 25 % potilaista). Niissä ryhmissä, joissa on kliininen epäily LQTS:sta, ei yhdenkään potilaan suvussa ollut todettu geenivirhettä. Äkkikuolemia suvussa oli kuitenkin todettu ryhmässä, jossa on epäily synnynnäisestä LQTS:sta (47 %:lla potilaista), ja ryhmässä, jossa on epäily elektrolyyttihäiriön aiheuttamasta LQTS:sta (50 %:lla potilaista). Ryhmässä, jossa ei ole epäilyä LQTS:sta ja josta osa on täysin terveitä kontrolleja, 38 %:lla potilaista oli todettu geenivirhe suvussa. Tämä johtuu siitä, että kyseisessä ryhmässä on 5 potilasta, joille on tehty geenitesti pelkästään LQTS-mutaatiota kantavan sukulaisen vuoksi. Kaikissa ryhmissä, joissa ei ole epäilyä LQTS:sta, oli potilaita, joiden suvussa on todettu äkkikuolema (25 – 40 %). On huomattava, että äkkikuolema voi johtua monista eri syistä.

4.2 Tutkimuksen heikkoudet ja vahvuudet

Tämän oman tutkimukseni yhtenä heikkoutena oli se, että tutkittavien määrät suurimmassa osassa vertailuryhmistä olivat pienet. Valtamutaatioryhmistä pienimmässä ryhmässä (LQT2-FinA) oli vain 2 henkilöä ja suurimmassakin (LQT1-FinA) vain 8 henkilöä. Tutkimuksessa oli kuitenkin kaksi sellaista ryhmää, joissa oli selvästi enemmän tutkittavia kuin muissa ryhmissä. Ryhmässä, jonka potilailla oli epäily synnynnäisestä LQTS:sta, oli 20 henkilöä ja ryhmässä, jossa osa oli terveitä kontrolleja, oli 17 henkilöä. Tällainen vaihtelu ryhmäkokojen välillä on myös huono asia vertailun kannalta.

Heikkoutena oli myös se, että tutkimuksestani puuttui sellainen vertailuryhmä, jossa olisi pelkästään täysin terveitä kontrolleja. Kaikilla tämän tutkimuksen tutkimuspotilailla, joilla geenitesti oli negatiivinen, oli jossain vaiheessa ollut epäily LQTS:sta.

Yhtenä heikkoutena QT-aikojen mittauksessa oli se, että kaikkien tutkimushenkilöiden lepo-EKG:n syke ei ollut vakio. Syke oli normaalia alhaisempi 7 henkilöllä ja normaalia korkeampi kahdella henkilöllä, mikä saattaa vaikuttaa tutkimushenkilöiden QTc:n vertailukelpoisuuteen. Syketaajuuden mukainen korjaaminen luo aina epävarmuutta, minkä takia mittaus on luotettavinta tehdä EKG:sta, jossa syke on lähellä perustasoa (60/min) (7). Vahvuutena QT-ajan mittauksessa oli kuitenkin se, kaikkien tutkimushenkilöiden QT-aika mitattiin EKG:sta, jossa on sinusrytmi. Muun kuin sinusrytmin aikainen korjaus antaisi epävarman tuloksen (4). Lisäksi vahvuutena oli se, että kaikki lepo-EKG:n QT-ajat olivat saman henkilön mittaamia.

T-aallon muodon ja U-aallon esiintyvyyden tulkinta on toisinaan haastavaa, minkä vuoksi tutkimuksessani saattaa olla mukana virheellisiä tuloksia. Esimerkiksi muutamien T-aaltojen muoto ei ollut aivan selvä, ja ne olisi voitu tulkita myös toisella tavalla.

Rasituskokeen QTc:n maksimiarvoa tutkittaessa yhtenä heikkoutena oli se, että rasituskokeen tulosten havaintomäärät olivat pienemmät kuin lepo-EKG:n tulosten havaintomäärät. Heikkoutena oli myös se, että QTc-ajat eivät olleet rasituskokeen samassa vaiheessa mitattuja. Osa QTc-ajoista oli mitattu rasituksen aikana, osa palautumisvaiheessa. Lisäksi tulosten vertailukelpoisuutta saattaa heikentää se, että kaikki rasituskokeiden QTc-ajat eivät olleet saman henkilön mittaamia.

5 JOHTOPÄÄTÖKSET

Tämän oman tutkimukseni perusteella vaikuttaa siltä, että kliininen taudinkuva on ainakin osin erilainen eri valtamutaatioiden aiheuttamissa taudeissa. LQT1-alamuodon kahden eri valtamutaation kantajien QTc-ajalla ei tämän oman tutkimukseni perusteella vaikuta olevan eroa, mutta LQT2-alamuodon FinA-mutaation kantajien QTc vaikuttaisi olevan pienempi kuin LQT2-alamuodon FinB-mutaation kantajien. Yhdessä laajemmassa tutkimuksessa on kuitenkin esitetty päinvastainen tulos. T-aallon myöhäisiä jälkihuippuja vaikuttaisi tämän oman tutkimukseni perusteella olevan LQT1-alamuodossa enemmän FinB-mutaation kantajilla kuin FinA-mutaation kantajilla, LQT2-alamuodossa taas enemmän FinA-mutaation kantajilla kuin FinB-mutaation

kantajilla. U-aaltoja vaikuttaisi olevan LQT1-alamuodossa enemmän FinB-mutaation kantajilla kuin FinA-mutaation kantajilla, mutta LQT2-alamuodon molempien valtamutaatioiden kantajilla U-aaltoja vaikuttaisi esiintyvän saman verran. Tajuttomuuskohtauksia vaikuttaisi olevan LQT1-alamuodon FinA-mutaation kantajilla enemmän kuin FinB-mutaation kantajilla. Tässä omassa tutkimuksessani tutkimushenkilöiden määrät valtamutaatioryhmissä olivat kuitenkin pienet, joten pelkästään näiden omien tuloksieni perusteella ei voi tehdä yleistyksiä. Synnynnäisestä LQTS:sta on tehty paljon tutkimuksia, mutta ainoastaan valtamutaatioihin keskittyviä tutkimuksia on vielä melko vähän. Tulevaisuudessa olisi hyvä tehdä vielä laajempia tutkimuksia, joissa tutkitaan suomalaisten valtamutaatioiden vaikutusta kliiniseen taudinkuvaan.

6 LÄHTEET

1. Viitasalo M ja Swan H. Periytyvät rytmihäiriöt. Kirjassa: Heikkilä J, Kupari M, Airaksinen J, Huikuri H, Nieminen M ja Peuhkurinen K, toim. Kardiologia. 2. uud. p. Helsinki: Duodecim 2008, s. 638-45.
2. Refsgaard L, Holst AG, Sadjdieh G, Haunso S, Nielsen JB ja Olesen MS. High prevalence of genetic variants previously associated with LQT syndrome in new exome data. *European Journal of Human Genetics* 2012;20:905-8.
3. Marjamaa A, Salomaa V, Newton-Cheh C, ym. High prevalence of four long QT syndrome founder mutations in the Finnish population. *Ann Med* 2009;41:234-40.
4. Toivonen L, Swan H, Viitasalo M, ym. Pitkä QT-oireyhtymä: kansallinen suositus. *Duodecim* 2008;124(8):902-12.
5. Cerrone M, Napolitano C ja Priori SG. Genetics of ion-channel disorders. *Curr Opin Cardiol* 2012;27:242-52.
6. Raatikainen P ja Parikka H. EKG:n tulkinta aikuisilla. Lääkärin käsikirja 2013.
7. Raatikainen P. Pitkä QT -oireyhtymä (LQTS). Lääkärin käsikirja 2013.
8. Lombardi R. Genetics and sudden death. *Curr Opin Cardiol* 2013;28:272-81.
9. Cerrone M, Cummings S, Alansari T ja Priori SG. A clinical approach to inherited arrhythmias. *Circulation Cardiovascular Genetics* 2012;5:581-90.
10. Hekkala AM, Viitasalo M, Vaananen H, Swan H ja Toivonen L. Abnormal repolarization dynamics revealed in exercise test in long QT syndrome mutation carriers with normal resting QT interval. *Europace* 2010;12:1296-301.

11. Obeyesekere MN, Klein GJ, Modi S, ym. How to perform and interpret provocative testing for the diagnosis of Brugada syndrome, long-QT syndrome, and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 2011;4:958-64.
12. Schwartz PJ, Crotti L ja Insolia R. Long-QT syndrome: from genetics to management. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 2012;5:868-77.
13. Fodstad H, Bendahhou S, Rougier JS, ym. Molecular characterization of two founder mutations causing long QT syndrome and identification of compound heterozygous patients. *Ann Med* 2006;38:294-304.
14. Raatikainen P. Synkopen syyt ja selvittely. Lääkärin käsikirja 2013.